

FACULTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1913-1914. — N° 99

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU
SYNDROME DE L'ANÉMIE PERNICIEUSE
Chez les Tuberculeux

THESE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le Jeudi 22 Janvier 1914

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Henri GREZEL

Né à Nantua (Ain), le 21 Février 1887



Imprimerie COLOMBIER

30, Rue des Maisons-Neuves. — VILLEURBANNE

1914

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1913-1914. — N° 99

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU
SYNDROME DE L'ANÉMIE PERNICIEUSE

Chez les Tuberculeux

THESE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le Jeudi 22 Janvier 1914

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Henri GREZEL

Né à Nantua (Ain), le 21 Février 1887



Imprimerie COLOMBIER
30, Rue des Maisons-Neuves. — VILLEURBANNE
1914

PERSONNEL DE LA FACULTE

MM. HUGOUNENQ..... DOYEN.
J. COURMONT..... ASSESEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CHAUVEAU, AUGAGNEUR, SOULIER, TRIPIER, CAZENEUVE, LÉPINE,
PIERRET, BEAUVISAGE, LACASSAGNE.

PROFESSEURS

Cliniques médicales.....	MM. TEISSIER. ROQUE. BARD. X.... X....
Cliniques chirurgicales.....	FABBE ROLLET. NICOLAS. LÉPINE (J.). WEILL. POLLOSSON (A.). CLUZET. HUGOUNENQ. MOREL. MOREAU. GUIART. TESTUT. RENAUT. MORAT. COLLET. LESIEUR. PAVIOT. POLLOSSON (M.). COURMONT (P.). Etienne MARTIN. COURMONT (J.). PIC. FLORENCE.
Clinique obstétricale et Accouchements.....	
Clinique ophtalmologique.....	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	
Clinique des maladies mentales.....	
Clinique des maladies des enfants.....	
Clinique des maladies des femmes.....	
Physique médicale.....	
Chimie médicale et pharmaceutique.....	
Chimie organique et Toxicologie.....	
Matière médicale et Botanique.....	
Parasitologie et Histoire naturelle et médicale.....	
Anatomie.....	
Anatomie générale et Histologie.....	
Physiologie.....	
Pathologie interne.....	
Pathologie et Thérapeutique générales.....	
Anatomie pathologique.....	
Médecine opératoire.....	
Médecine expérimentale et comparée.....	
Médecine légale.....	
Hygiène.....	
Thérapeutique.....	
Pharmacologie.....	

PROFESSEURS ADJOINTS

Physiologie, cours complémentaire.....	MM. DOYON. LANNOLIS. VALLAS. ROCHET
Maladies des oreilles, du nez et du larynx.....	
Pathologie externe.....	
Maladies des voies urinaires.....	

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Chimie minérale.....	MM. BARRAL, agrégé BERARD, — CONDAMIN, — NOVE-JOSSERAND — COMMANDEUR, — LATARJET, — PATEL, — BRETN, — VILLARD, — MOURQUAND, — X.... —
Propédeutique chirurgicale.....	
Propédeutique de gynécologie.....	
Chirurgie infantile.....	
Accouchements.....	
Embryologie.....	
Anatomie topographique.....	
Botanique.....	
Chirurgie expérimentale.....	
Clinique infantile.....	
Déontologie et médecine professionnelle.....	

AGRÉGÉS

MM. BARRAL. COMMANDEUR. NEVEU-LEMAIRE LA ROYENNE. VORON. NOGIER.	MM. LATARJET BRETN LERICHE THEVENOT Léon TAVERNIER GADE	MM. MOURQUAND ARLOING (F.) GUILLEMARD. POLICARD. GARIN. SAVY.	MM. FROMENT. THEVENOT (Luc.) PIERY. COTTE. DUROUX.
--	---	---	---

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. M. ROQUE président ;

M. P. COURMONT, assesseur ; MM. GADE et THEVENOT (Lucien), agrégés

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A qui je dois tout, je dédie ce modeste travail en témoignage de filiale affection et de sincère reconnaissance.

A MES GRANDS PARENTS

A TOUS MES PARENTS

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur G. ROQUE

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE A LA FACULTÉ.

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de notre thèse.*

AVANT PROPOS

Avant de quitter définitivement l'Université, il nous reste à remplir un devoir qui nous est cher ; celui d'adresser nos plus sincères remerciements aux maîtres que nous quittons, à ceux qui nous firent le plus particulièrement profiter de leur enseignement et nous témoignèrent de l'intérêt.

Parmi eux, notre reconnaissance ira surtout à Monsieur le Professeur Roque qui voulut bien nous accueillir dans sa clinique où nous eûmes la bonne fortune de pouvoir travailler pendant deux ans. Nous essayerons de profiter de ses leçons et de ses conseils.

Monsieur le Professeur Etienne Martin a droit à notre plus vive gratitude pour les témoignages de bienveillant intérêt qu'il n'a cessé de nous prodiguer pendant tout le cours de nos études médicales.

Nous n'oublierons pas enfin Monsieur le Docteur J. Chalier, ancien chef de clinique médicale à la Faculté, dont l'amabilité et la complaisance à notre égard ne se démentirent jamais. C'est lui qui nous donna l'idée de ce travail ; c'est sous sa direction constante qu'il a été élaboré. Nous sommes heureux de l'assurer de notre sympathie et de notre vive reconnaissance.

INTRODUCTION

Depuis l'époque où Biermer donna la description du type clinique qui porte son nom, les recherches se sont multipliées sur l'étiologie et la pathogénie de l'anémie pernicieuse. A la conception restée longtemps classique de la nature protopathique de la maladie, les travaux contemporains ont substitué la notion de l'origine habituellement secondaire.

C'est ainsi que souvent on relève l'existence d'une affection intestinale antérieure due à des parasites tels que le botriocéphale ou l'ankylostôme duodéal. Dans d'autres circonstances, l'examen clinique ou l'autopsie révèlent une néphrite latente jusqu'alors méconnue, ou un cancer du tube digestif dont la symptomatologie essentielle était l'anémie progressive du type pernicieux.

Sans doute, on a cru établir, dans la formule hématologique, des types bien distincts permettant de séparer radicalement les anémies pernicieuses cryptogénétiques des anémies pernicieuses secondaires, et à cet égard on a insisté sur la fréquence sinon la constance de l'augmentation de la valeur globulaire dans le premier cas, alors que les variétés secondaires seraient toujours caractérisées par un abaissement de cette valeur globulaire. Il est possible que cette notion reste exacte dans un nombre élevé de faits,

mais elle ne saurait nullement avoir la valeur d'une règle absolue et nous connaissons à l'heure actuelle maints exemples d'anémies pernicieuses secondaires à un cancer latent de l'estomac, où la valeur globulaire était augmentée. L'examen du sang ne fournit donc pas un criterium suffisant pour apprécier si une anémie pernicieuse est ou non primitive.

De toute nécessité, il faut pratiquer une enquête étiologique serrée, un examen approfondi du malade et des recherches autopsiques minutieuses dans tous les cas qui s'offrent à notre examen. C'est seulement lorsque les constatations seront absolument négatives qu'on sera en droit d'affirmer la nature essentielle de la maladie. Aussi de plus en plus, le champ de l'anémie pernicieuse protopathique perd il de son importance.

Parmi les causes rares de l'anémie pernicieuse progressive, une place à part revient certainement à la tuberculose. Elle est à peine mentionnée dans les travaux les plus récents.

Nous avons eu la bonne fortune de suivre de très près à la clinique de notre Maître, Monsieur le Professeur Roque, l'évolution d'une anémie pernicieuse survenue chez un tuberculeux. Ce cas fut l'objet de très nombreuses recherches qui permirent d'établir les modifications de la formule sanguine et les altérations viscérales, notamment de la rate et du foie. Ces recherches ont permis de soulever la question de la pathogénie des anémies pernicieuses en général et plus particulièrement de celles qui ont pour cause l'infection tuberculeuse. Sur les conseils de notre

Maître, il nous a semblé que ce cas méritait d'être le point de départ de notre thèse inaugurale, et nous consacrons ce travail à l'étude des rapports de causalité qui unissent la tuberculose et l'anémie pernicieuse.

Nous avons recherché dans la littérature médicale toutes les observations susceptibles de se rattacher à notre sujet. Nous en avons retenu seulement douze ; seules elles nous ont paru suffisamment typiques.

Il existe en effet assez souvent chez les tuberculeux un certain degré d'anémie et M. Labbé insistait tout récemment encore sur ce point : il est des malades dont l'aspect est très bien traduit par le terme de « ochrodermie ». Mais en définitive ce sont de simples anémiques dont l'hypoglobulie est relativement modérée. Il ne s'agit nullement là des faits que nous avons en vue. Nous nous occupons exclusivement des tuberculeux qui présentent une pâleur caractéristique et une diminution considérable du nombre des globules rouges, en décroissance progressive et qui présentent véritablement l'aspect de l'anémie pernicieuse progressive. De tels faits sont exceptionnels.

Dans le premier chapitre de ce mémoire, nous donnerons in extenso l'exposé des observations, tout d'abord, de celle que nous avons pu suivre de près à la clinique de M. le Professeur Roque ; puis de celles des auteurs lyonnais, MM. Paul Courmont et Dufourt, MM. Weil, Gardère et Dufourt, M. Veyrasat ; nous exposerons en dernier lieu les observations françaises et étrangères, de MM. Pater et Rivet, Ri-

babeau-Dumas et Poisot, Labbé et Agasse-Lafont, Léon Tixier, Dieballa, Landouzy, Gougerot et Salin, Macaigne et Pasteur, Vallery-Radot, Noël Fiessinger. Nous ferons suivre l'exposé de chaque observation d'un petit commentaire destiné à souligner, dans tel ou tel cas, soit l'insuffisance d'un examen hématologique, soit l'intérêt de telle ou telle recherche.

Disposant ainsi de tous les documents nécessaires à notre travail, il nous sera possible d'étudier dans les chapitres suivants, tout d'abord dans quelles modalités et à quel moment de l'évolution d'une tuberculose l'anémie pernicieuse peut apparaître, et d'autre part quelle est son allure clinique, sa marche, son évolution.

Nous aurons soin ensuite d'insister particulièrement sur les constatations hématologiques et en particulier sur les modifications de la résistance globulaire et la présence ou l'absence d'hémolysines dans le sérum sanguin.

Le chapitre de l'anatomie pathologique sera surtout consacré à mettre en valeur les altérations de certains viscères tels que la rate ou le foie, et notamment la constance et l'importance de la pigmentation ferrugineuse de ces organes.

Abordant enfin le problème pathogénique nous aurons à discuter la nature intime de l'anémie pernicieuse en général et enfin à discuter de quelle manière le processus tuberculeux peut intervenir pour déclancher les désordres de l'anémie pernicieuse.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

ROQUE CHALIER NOYÉ-JOSSERANC

Résumé : Tuberculose pulmonaire, localisée au poumon droit. Syndrome d'anémie pernicieuse. Présence d'Autolysinés dans le dans le sérum. Héïrosidérore Vircérule.

Henri L., 33 ans, entre à l'Hôtel-Dieu de Lyon, Clinique du Prof. G. Roque, le 19 Aout 1911.

Pas d'antécédents héréditaires

Cuisinier, il a contracté quelques habitudes d'intempérance mais ne présente aucun stigmate d'alcoolisme.

A 23 ans, syphilis, avec dans les délais usuels, roséode.

Depuis pas d'accident de même nature.

L'affection qui conduit le malade à l'Hopital n'aurait débuté que dans le courant du mois de Juillet 1911 ; l'appétit diminua, l'amaigrissement devint considérable (10 kgs. en 1 mois) les forces disparurent, tandis que survenait une toux fréquente sans expectoration très notable, mais accompagnée d'un certain état fébrile.

A l'entrée le malade paraît un peu amaigri, pâle, avec une fièvre modéré (38°). L'examen somatique révèle au poumon droit des signes d'infiltration tuberculeuse. prédominants au sommet et à la région moyenne, mais que l'on retrouve, atténués, à l'extrême base. Au poumon gauche, la respiration est pure, avec seulement les caractères de la respiration de suppléance.

L'expectoration est muqueuse, avec quelques crachats

muco-purulents. On ne révèle aucun signe d'addisonisme. L'examen des divers viscères et du système nerveux reste négatif.

Le malade fut suivi pendant plusieurs mois, mais ce qui frappa le plus notre attention, ce fut l'accentuation progressive de la pâleur qui nous engagea à pratiquer des examens hématologiques variés que nous rapporterons plus loin.

Nous nous bornerons, au point de vue clinique à recopier la note que nous avons dictée le 22 Décembre 1911, quelques jours seulement avant la mort du malade.

Dès l'entrée du malade à l'Hôpital on était frappé de son état de pâleur, mais celle-ci s'est progressivement accrue au point d'être comparable à celle de l'anémie pernicieuse la plus accusée. Ce n'est pas la teinte jaune paille du néoplasme, mais une couleur de cire, une pâleur cadavérique. Parallèlement l'asthénie s'est accentuée, l'amaigrissement a progressé (4 kgs en 4 mois). La température décrit des oscillations autour de 38°; rarement elle atteint 39°.

Au poumon droit on relève de la submatité en avant et en arrière dans tout le sommet, avec rudesse respiratoire, et, après les secousses de toux, un petit souffle à timbre creux s'entend dans les fosses sus-épineuses. Les râles humides sont peu nombreux.

Au dessous la sonorité reste diminuée jusqu'à la base; et on perçoit des râles disséminés. Cependant un petit foyer plus net de submatité, de rudesse respiratoire et de râles existe entre le bord spinal de l'omoplate et la colonne, un autre foyer à la pointe de l'omoplate. — Au poumon gauche, la sonorité est conservée; on ne note pas de bruits anormaux au sommet mais de ci de là, quelques râles sous crépitants disséminés. L'expectoration peu abondante, comporte quelques crachats muco-purulents, dont quelques uns sont striés de sang, mais à aucun moment le malade n'a eu de véritable hémoptysie.

La pâleur du malade fait rechercher les souffles cardio-vasculaires. Le souffle oculaire est typique, le bruit de rouet jugulaire également; sur toute l'aire cardiaque on perçoit un

souffle ayant son maximum à l'orifice pulmonaire, enclos dans le petit silence, à renforcement prédiastolique, bref un souffle anémique.

L'examen du foie reste négatif. La rate donne une très faible zone de submalité à la percussion, mais son pôle inférieur n'est pas senti.

Les urines ne sont pas albumineuses, ne contiennent pas de sucre, mais elles sont un peu foncées et à l'aide du réactif de Florence on parvient à déceler l'existence d'une légère urobilinurie. Il n'y a pas de pigments biliaires.

L'état général est franchement mauvais, avec une asthénie, une anorexie à peu près absolues. L'intensité de l'anémie reconnue très profonde aux examens hématologiques, fait rechercher des signes de néoplasme, malgré une formule légèrement myéloïde. Mais la pâleur n'est pas celle du néoplasme. Rien ne permet de songer à un néoplasme gastrique ou abdominal; la palpation de l'abdomen, le toucher rectal sont négatifs. Jamais il n'y eut d'hématémèses, ni de méléna, ni d'hémorroïdes. L'examen des selles n'a pas donné de réaction de Weber positive. Aucun parasite ou œuf de parasite n'a été constaté dans les matières.

On est donc conduit à conclure, de par la clinique, qu'il s'agit d'une anémie grave d'origine tuberculeuse; mais l'on reste frappé de l'intensité de cette anémie, alors que les signes pulmonaires sont apparemment peu accusés.

RECHERCHES HÉMATOLOGIQUES. — Pratiquées à deux reprises différentes, elles ont donné les résultats suivants.

Les *Globules Rouges* présentent une anisocytose marquée, des déformations multiples portant sur leur taille, leur contour, arrondi, ovalaire, en raquette etc..., un très léger degré de polychromatophilie. Un ou deux *Mégalo blastes* pour 100 éléments blancs. *Hématies granuleuses* : 3 à 4 pour 100.

La *Coagulation* est presque immédiate. Certains échantillons où un stylet flambé a séparé rapidement le caillot d'avec la paroi du tube, donnent à peu près dans les délais normaux du sérum. Par contre, sur d'autres échantillons non soumis

à cette manœuvre, on note une irrétractilité qui a pu persister trois jours, et ne laisser exsuder qu'un sérum peu abondant et laqué légèrement; en réalité il s'agissait d'une pseudo-irrtractilité, le sérum se trouvait 'emprisonné en quelque sorte au centre du caillot et pour le libérer il suffisait de perforer la couche la plus superficielle du caillot.

Le *Sérum* non laqué obtenu avec les premiers échantillons avait une teinte un peu foncée. On n'a pas recherché les pigments biliaires ni l'urobiline.

<i>Numérations Globulaires</i>	<i>28 Nov. 1911</i>	<i>Décembre 1911</i>
Globules rouges	1.147.000	837.000
Hémoglobine (Sahli)	15 %	14 %
Valeur globulaires	0,65	0,83
Globules blancs	2.945	3.000

<i>Formule leucocytaire</i>	<i>28 Nov. 1911</i>	<i>Décembre 1911</i>
Polynucléaires neutrophiles	59 %	54 %
Eosinophiles	2	1
Grands mononucléaires	7	4
Moyens » »	12	11
Lymphocytes	12	28
Forme de transition	3	1
<i>Myélocytes</i> neutrophiles	3	1

<i>Résistance globulaire</i>	<i>28 Nov. 1911</i>	<i>Décembre 1911</i>
Hémolyse initiale *	0,46	0,48
» forte	0,44	0,44
» totale	0,32	0,30

Cette épreuve a été recherchée avec des hématies déplasmatisées, selon la technique de MM. Widai, Abrami et Brulé. Les hématies ne sont pas hémolysées en présence du sérum de deux diabétiques, d'un brightique et d'un sujet sain.

Pouvoir hémolytique du Sérum. Nous l'avons éprouvé en mettant en présence XXV gouttes du sérum frais de notre malade, avec II gouttes de ses propres globules, soit de globules étrangers, les uns et les autres déplasmatisés et insensibles à l'action de sérums divers. Nous avons d'autre part inactivé

le sérum de notre malade par chauffage à 56° pendant une demi-heure et nous l'avons réactivé par du sérum frais, par lui-même non hémolytique, provenant d'un autre malade. Dans ces diverses conditions nous avons regardé si l'hémolyse avait eu lieu, après passage à l'étuve à 37° pendant deux heures.

Voici les résultats de notre dernier examen :

Sérum XXV gouttes + hémat. suj. sain H G. = hémol. t. forte
» + ses propres glob. = hémolyse très forte
» + glob. de brightique = hémol. t. forte
La même expér. avec du sérum inactivé = pas d'hémolyse

Après *Réactivation*, hémolyse très franche, mais peut-être un peu moins accusée qu'avec le sérum frais, dans les trois catégories de tubes.

Le premier examen pratiqué fin novembre avait donné des résultats concordants, mais il nous semble que l'hémolyse était moins intense ; d'autre part le sérum réactivé par une dose peut-être insuffisante de sérum frais, n'avait qu'un très faible pouvoir hémolytique, cependant indiscutable vue la teinte rouge-clair.

Nous n'avons recherché dans aucune de nos expériences, si après chauffage à 66° la réactivation restait sans effet.

AUTOPSIE. Elle a confirmé le diagnostic clinique de tuberculose pulmonaire ulcéro-caséreuse localisée au poumon droit, occupant toute la hauteur.

Le foie est un peu pâle, de volume sensiblement égal à la normale, et présente un peu d'épaississement de la capsule avec périhépatite.

La rate assez nettement augmentée de volume et de coloration rouge-foncé, de consistance peu ferme mais non diffluyente n'offre aucune altération apparente ni de la capsule ni du parenchyme.

Les reins sont un peu gros, pâles, sans altération de la capsule et ont conservé leur atmosphère adipeuse.

Rien à noter du côté du pancréas.

La muqueuse de l'estomac est déplissée, et l'épaisseur des

tuniques paraît diminuée. Rien à noter à l'intestin. En particulier pas de parasites, pas d'ulcération, pas de cancer.

L'examen des capsules surrénales, du corps thyroïde, de l'hypophyse, des testicules est négatif.

Cœur flasque, mou, pâle, un peu gros.

La moelle osseuse sternale et costale est rouge et s'obtient facilement. Les frottis qui en ont été pratiquées la montrent en légère reviviscence. Par contre la moelle des grands os longs est absolument jaune, grasseuse.

Rien au système nerveux.

RECHERCHE MACROSCOPIQUE DE LA SIDÉROSE VISCÉRALE. On prélève des fragments de rate, de foie et de reins que l'on plonge dans une solution de ferrocyanure de potassium à 3 % à laquelle on ajoute quelques gouttes d'acide chlorhydrique.

En une seconde la rate devient complètement bleue.

Le foie prend rapidement une teinte bleutée mais moins foncée que celle de la rate.

Le rein se teinte très faiblement, d'une manière douteuse.

DOSAGE DU FER DANS LES ORGANES. Il a été obligeamment pratiqué par M. BOULUD, suivant le procédé de Lapicque.

Pour 100 grammes d'organe frais il y avait en Fe

Foie 0 gr. 269

Rate 0 gr. 367

Rein 0 gr. 167

EXAMENS MICROSCOPIQUES

1° *Moelle osseuse.* Fixation au sublimé iodé, au sublimé acétique, et au liquide de Tellyes-Wiezyky.

Inclusion à la paraffine.

(2). *Sur les coupes colorées à l'hématéine-éosine*, on voit une grande quantité d'alvéoles polygonales, vides de tout contenu, ou remplies par un feutrage fibrillaire très fin coloré en rose par l'éosine mais dépourvu de tout élément nucléé. La plupart, mais non toutes présentent sur un bord un noyau excentrique, aplati, pâle. Bref la moelle semble surtout composée de vésicules adipenses. Les éléments cellulaires, infiniment rares

que l'on rencontre se disposent au voisinage immédiat des capillaires sanguins d'ailleurs peu gorgés de sang. Ce sont pour la plupart des éléments à noyau sombre, arrondis de petite taille et très pauvres en protoplasme ; ils ressemblent beaucoup à des lymphocytes. Par endroits quelques éléments cellulaires ont un large noyau deux fois plus gros, plus pâle, allongé en bissac et sont entourés d'un protoplasme plus abondant et bien plus coloré en rouge par l'éosine. L'immersion ne montre aucun détail particulier de ces éléments. En examinant plusieurs coupes on aperçoit exceptionnellement un noyau bourgeonnant plongé dans une atmosphère de protoplasme vivement coloré par l'éosine, mais l'ensemble de la cellule ne mesure guère plus de 7 μ .

A signaler que les *frottis de moelle sternale* et cortale sont par contre riches en éléments cellulaires rappelant les éléments habituels de la moelle osseuse mais en moins d'abondance peut-être que normalement.

(^b). *La coloration au Giemsa* ne montre aucun détail nouveau. On remarque quelques éléments colorés comme les globules rouges mais porteurs d'un noyau légèrement excentrique et mesurant 7 à 8 μ .

(^c). *Sur les coupes traitées par le ferrocyanure de potassium* on note quelques rares dépôts. Il s'agit sûrement d'une surcharge pathologique : on voit une cellule bourrée de petits grains bleu de Prusse, bien ronds, inégaux de volume et exactement limités au corps cellulaire.

2° *Foie*. Fixation au Telly et à la gomme.

(_a). *A l'hématéine-éosine* : présente un très léger degré de cirrhose caractérisée par un développement un peu anormal de l'atmosphère conjonctive péri-vasculaire et périciliaire, qui est plus riche en noyaux que d'ordinaire ; les noyaux sont d'ailleurs arrondis et sombres au lieu d'être allongés et clairs,

A l'immersion les altérations cellulaires n'apparaissent pas nettement ; la cellule est exceptionnellement claire, le noyau a ses caractères ordinaires ; la disposition trabéculaire est

conservée partout sauf en quelques points où les cellules sont dissociées. En ces points il y a congestion très marquée.

Pas de surcharge ni de dégénérescence grasseuse, mais on aperçoit très distinctement des amas poussiéreux pigmentaires ocres, au sein des travées, à côté des noyaux, amas très nettement intracellulaires.

(b). *Au ferrocyanure-éosine*. L'aspect des coupes est des plus jolis. Sur un fond rose, qui dessine les travées, les vaisseaux, on voit trancher le bleu de Prusse en de très nombreuses granulations réparties presque uniquement au sein des travées. C'est exceptionnellement que l'on voit une teinte bleue diffuse occuper soit les espaces conjonctifs périvasculaires et péribiliaires, soit les parois vasculaires, soit la lumière des vaisseaux.

Le pigment coloré en bleu de Prusse, disposé au sein des travées du tissu hépatique, occupe de préférence la partie centrale de la cellule, autour du noyau. Exceptionnellement il se dispose en bordure au contact des capillaires. Il ne masque jamais le noyau.

Il existe en outre, mais en très minime quantité, un autre pigment ocre, non coloré par le ferrocyanure.

Les deux variétés de pigments sont dans les vacuoles.

Dans son ensemble la cellule ne présente aucun indice d'altération ; pas de pycnose ; pas de noyau excentrique. La cellule est bien vivante. Il s'agit donc d'un processus de surcharge et nullement de dégénérescence.

Il arrive parfois que quelques cellules conjonctives se chargent de pigments, mais c'est exceptionnel.

Dans les zones où la surcharge est massive, les capillaires intertrabéculaires sont très légèrement bleutés.

Pas de pigmentation dans les voies biliaires ni à leur pourtour.

Les nombreuses artères examinées ne présentaient aucun dépôt ferrugineux ni dans leurs parois, ni dans leur intérieur.

Tout différent est l'aspect des veines, qui pour la plupart ont une paroi colorée en bleu et contiennent des grains assez abondants mêlés aux hématies.

Les hématies sont en général colorées comme d'habitude en rouge brique, mais quelques unes très rares sont teintées diffusément en bleu.

Parfois on voit dans les veines une poussière grenue, qui peut en occuper presque toute la lumière. A côté de cette masse poussiéreuse, on voit quelques hématies intactes couleur brique tandis que la poussière est multicolore, rose et bleue ; elle résulte sans doute de la destruction d'hématies fragiles avec dissociation partielle de l'hémoglobine et formation d'une certaine quantité de pigment ferrugineux.

3° *Reins*. — Pas de lésions microscopiques. Les coupes colorées au ferrocyanure montrent des dépôts ferrugineux extrêmement peu abondants.

4° *Cœur*. — Pas de lésions manifestes, à part un très léger degré de sclérose. Au ferrocyanure de potassium les dépôts ferrugineux apparaissent très minimes.

5° *Rate*. — (2) *Sur les Coupes colorées au Giemsa* et examinées à l'immersion on trouve dans la pulpe splénique les éléments suivants :

1. Des éléments cellulaires un peu plus gros qu'une hématie, 10 μ environ, à noyau foncé, violet bleu, et à protoplasme peu abondant. Ce sont de beaucoup les plus nombreux.

2. Des éléments cellulaires d'environ 15 μ , à noyau rond, ovalaire ou réniforme, coloré en violet, et dont le protoplasme, assez abondant, est bourré de granulations brillantes, nettement éosinophiles. On en rencontre une trentaine par champ.

3. Des éléments cellulaires d'une vingtaine de μ environ avec plusieurs noyaux arrondis ou allongés et à protoplasme coloré en rose par l'éosine, mais sans granulations; on en voit une quinzaine par champ.

4. Des éléments plus rares, à très gros noyau bleu foncé, avec plusieurs nucléoles, et protoplasme bleu pâle. Le cellule a bien 25 μ . au moins.

On trouve des zones discontinues et somme-toute assez rares dans lesquelles il y a des amas de globules rouges

dilatant les cordons de Billroth. Il n'y a pas de congestion appréciable au niveau des sinus.

(b). A l'hématéine-éosine, après action du ferrocyanure de potassium on relève un épaississement notable de la capsule, mais il n'y a pas de surcharge pigmentaire predominante à son niveau ni dans la zone immédiatement sous-jacente. Elle apparait diffuse, mais prédominante, et de beaucoup, dans la région pulpaire ; même les corpuscules de Malpighi en sont généralement dépourvus, sauf immédiatement autour des gaines fibreuses qui en forment le centre.

La congestion est évidente en maints endroits de la pulpe.

L'aspect des cellules correspond à celui décrit plus haut.

Un examen plus minutieux du pigment ferrugineux surtout abondant au niveau de la pulpe, permet de noter :

1. De gros amas massifs formés par le contact ou la superposition de granules bleu de Prusse de toutes dimensions. Ces gros amas sont-ils ou non intra-cellulaires ? Il est difficile de le dire car ils masquent plusieurs cellules : toutefois il est des cas où on les voit nettement pris entre les travées du tissu conjonctif.

2. Fines granulations, bien arrondies, extrêmement fines ; qui elles sont alors très nettement intra-cellulaires, et juxta-nucléaires. Les cellules qui les contiennent sont les cellules de la pulpe, sans distinction ; cependant nous n'en avons pas vu dans les cellules à granulations éosinophiles.

Quand aux grains bleu de Prusse qui siègent immédiatement en dehors de la gaine fibreuse du corpuscule de malpighi, ils sont exclusivement contenus dans la première rangée de cellules qui sont situées à la périphérie de la gaine, cellules qui nous ont paru ne pas différer essentiellement de la première variété que nous avons décrite dans la pulpe.

Il est à noter que partout où le manchon lymphoïde est dense autour de la gaine fibreuse corpusculaire, aucune des cellules du manchon ne contient de pigments. Ces cellules vues au Giemsa, sont arrondies, réduites au noyau qui est tantôt bleu très foncé, tantôt bleu très clair ; on ne voit pas

de protoplasme; et leurs dimensions atteignent environ 7 μ . Elles sont très serrées comme dans les follicules d'un ganglion lymphatique.

D'une manière générale la rate donne l'impression d'être excessivement riche en cellules de toutes sortes, en hyperplasie et en hyperfonctionnement.

Nous ferons remarquer que le syndrome d'anémie pernicieuse à succédé à une tuberculose du poumon droit du type ulcéro-caséeux. Il a eu pour traduction clinique principale une pâleur accusée, des souffles cardio-vasculaires, une légère augmentation de volume de la rate, et une aggravation progressive de l'état général hors de proportion avec l'évolution de la tuberculose pulmonaire. Les examens du sang ont montré qu'il s'agissait d'une anémie pernicieuse du type métaplastique, avec réaction myéloïde d'abord notable mais bientôt presque défailante. Il y avait une très légère diminution de la valeur globulaire mais surtout nous insisterons sur l'existence dans le sérum sanguin d'antolysine et isolysine. A l'autopsie la sidérose était particulièrement développée au niveau de la rate et du foie.

OBSERVATION II

P. Courmont et A. Dufour, in Gazette des Hôpitaux
8 Février 1912.

Anémie pernicieuse à formule sanguine du type aplastique, induration du sommet gauche, adénite tuberculeuse cervicale suppurée, séro-diagnostic tuberculeux positif à + 20.

Autopsie. — Moelle en état de reviviscence nette, tubercules anciens des deux sommets, symphise pleurale gauche étendue, organes gras, ganglions caséux du cou tuberculisant le cobaye.

Br., Marie, 56 ans, ménagère, entre à l'Hôpital le 21 Septembre 1909. Elle se plaint d'être très lasse et de ne pouvoir faire aucun travail.

Elle n'a pas d'antécédents héréditaires, n'est pas mariée, n'a pas eu d'enfants. Ses antécédents personnels se bornent à une attaque de rhumatisme qu'elle aurait eue il y a deux ans. Son affection actuelle remonte à un an et aurait débuté par une grippe assez suspecte au cours de laquelle elle dit avoir craché du sang. Elle a toussé beaucoup à cette époque et ne s'est pas remise depuis. En effet si la toux a disparu dans la suite, elle a vu survenir des phénomènes d'anémie croissante avec prédominance de troubles digestifs.

A son entrée la malade est très pâle, les muqueuses sont décolorées; il y a un léger reflet jaunâtre dans l'angle des conjonctives. L'embonpoint cependant ne paraît pas atteint de façon appréciable.

Elle se plaint d'une grande faiblesse avec vertiges, lourdeur de tête, céphalée, mouches volantes, nausées. Elle a des digestions pénibles, suivies de coliques deux heures après les repas.

Les aliments liquides sont seuls à être bien digérés. Elle a du dégoût pour les solides. Douze jours avant de venir, elle prétend avoir traversé une période de diarrhée, au cours de laquelle elle a eu des selles noires comme du charbon; ses selles sont normales actuellement; un Weber est négatif.

L'examen révèle d'abord dans la région cervicale gauche un assez volumineux paquet de ganglions, gros chacun comme une petite noix. Il y en a aussi dans le creux sus-claviculaire.

Au poumon il n'y rien de net; le cœur est normal; cependant il y a un raccourcissement du grand silence avec rythme pendulaire. Il existe un bruit de diable dans les veines cervicales des deux côtés. Le sang est très pâle.

L'examen du tube digestif ne révèle rien. Le foie est

normale. La rate n'est pas perceptible et ne paraît pas augmentée de volume.

Rien aux organes génitaux ; pas de pertes blanches.

Rien de nerveux.

Température 37°, 5 - 38 degrés.

Urines claires, quantité moyenne. sans albumine ni sucre,

Cet état demeura à peu près stationnaire pendant toute l'année 1910.

Au moi de Mai on ne notait aucune amélioration.

La malade avait les mêmes troubles digestifs, les mêmes symptômes d'anémie, sans signes pulmonaires nets. On notait une suppuration d'un des ganglions du cou qui donna lieu à une fistule pendant six mois.

En novembre, mêmes signes : diarrhée à peu près constante, dégoût pour toute nourriture. Pas de vomissements.

Le foie et la rate sont normaux.

A partir de Janvier 1911, les symptômes vont s'accroissant.

Etat d'anémie extrême. obligeant la malade à rester couchée tout le temps. Teint paille très pâle, avec conservation relative du panicle adipeux.

Essoufflement, vertiges, céphalées. Pas d'hémorragies, à part une fois dans les selles où un Weber fut faiblement positif. Persistance de l'anorexie et de la diarrhée.

Au Cœur : souffle systolique dans toute la région précordiale presque râpeux à la base, doux et mésosystolique à la pointe.

Aux Poumons : la base gauche sonne et respire moins bien. Au sommet gauche la respiration est saccadée ; il y a un peu de submatité et de la bronchophonie.

Le foie est normale mais la rate donne trois travers de doigt de matité et son pôle inférieur est perçu.

Les urines renferment un peu d'albumine.

L'état de cachexie alla en croissant, la malade ne s'alimente presque plus. Elle mourut le 13 Mai 1911.

Examens de sang. — 1° Quantitatifs

22 Octobre 1909

globules rouges	4.863.000
globules blancs	8.200

24 Février 1910

globules rouges	1.333.000
valeur globulaire	1.85

31 Décembre 1910

globules rouges	2 015.000
valeur globulaire	1,090

2 Février 1911

globules rouges	1.550.000
globules blancs	6.880
valeur globulaire	1.41

16 Mars 1911

globules rouges	1.147.000
globules blancs	4.220
valeur globulaire	1.74

3 Mai 1911

globules rouges	806.000
Hémoglobine	14 %
valeur globulaire	1,06

12 Mai 1911 (deux jours avant la mort)

globules rouges	434.000
hémoglobine	9 %
valeur globulaire	1.2

(2°) Qualitatifs, 3 Mars 1911.

Polynucléaires neutro.	46 %
» éosino.	3
grands mono.	3
moyen mono.	9
grands lympho.	7
petits lympho.	30
myélocytes	2
globules nucléés	0

3 Mai 1911

Polynucléaires neutro.	39 ./'
» éosino.	0
grands mono.	3
grands lympho.	12
petits lympho.	47
myélocytes	0
globules nucléés	0

12 Mai 1911

Polynucléaires neutro.	40 ./'
» éosino.	0
grands mono.	0
grands lympho.	18
petits lympho.	42
myélocytes	0
globules nucléés	0

Ainsi on a toujours noté à ces trois examens et à d'autres, *l'absence totale de globules rouges à noyaux*. Les myélocytes se trouvaient en très petit nombre, et d'une façon assez constante pendant la majeure partie de la maladie: ils disparurent les derniers mois. La valeur globulaire fut constamment supérieure à la normale. La quantité d'hémoglobine (Sahli) était très abaissée (14 à 9 ./')

Outre ces caractères le sang présentait de la poikilocytose, une anisocytose assez accentuée et peu de polychromatophilie.

Le nombre de polynucléaires resta constamment aux environs de 40 à 45 ./' . Au contraire les lymphocytes et toute la série mononucléaire furent depuis le début et jusqu'à la fin en proportion exagérée. Les derniers jours on put assister à la disparition presque complète des grands mononucléaires, tandis que le sang était envahi par des lymphocytes de toutes tailles et notamment par des éléments analogues au grand lymphocyte ou myélocyte embryonnaire.

L'examen des urines fut pratiqué complètement le 8 Mai 1911 (5 jours avant sa mort).

Volume (1^o jour) 400^{cc}, réaction acide

Densité 1012

	par Litre	pour les 400 gr.
Acidité	2,65	1,06
Urée	11,85	4,74
Azote uréique	5,45	2,18
Azote total	7,26	2,90
Rapport azotur.	0,75	
Chlorures	0,23	0,09
S ² O ³	1,83	0,73
Acide urique	0,62	0,25
Glucose	néant	
Pigments bil.	néant	
Urobiline	présence	
Indoxile	néant	

Autopsie. — On est frappé de la persistance d'un épais panicule adipeux.

Plèvres. — A droite, adhérences anciennes du sommet se déchirant facilement ; à gauche, symphise pleurale totale et serrée, on arrache la plèvre pariétale en enlevant le poumon.

Poumons. — Pâles, le parenchyme paraît lavé. En pressant on fait sourdre un peu de liquide spumeux. Il n'y a aucune poussée récente de tuberculose, mais à chaque sommet il y a des cicatrices et des noyaux fibreux indurés anciens.

Tube digestif — Malgré un examen minutieux, on ne relève aucune lésion sur tout son trajet. L'estomac est petit, vertical. La muqueuse est absolument saine sans suffusions hémorragiques. Il n'y a pas d'hypertrophie du pylore. L'intestin est normal, sans ulcération de la muqueuse. Rien au duodénum, rien à l'appendice. Pas de ganglions mésentériques.

Pancréas. — Normal. Pas de noyaux indurés.

Reins. — Droit, 170 grammes ; gauche, 150 grammes. Pâles avec un peu d'atrophie de la substance corticale et quelques petits kystes superficiels.

Rate. — 110 gr., plutôt petite, assez consistante, couleur rouge lie de vin Pas de péricapsule.

Foie. — 1380 gr., couleur normale, friable, pas de sclérose appréciable, ni de périlépatite.

Péricarde. — Non symphysé, couvert de suffusions hémorragiques.

Cœur. — 380 gr., gros, très gras, couleur jaune pâle ; le myocarde gauche est très épais. Athérome de la crosse aortique et des valvules sigmoïdes, sans insuffisance. Le bord des valves de l'orifice mitral est un peu sclérosé ; il en est de même de l'orifice tricuspide.

Ganglions du cou. — On en retire deux, l'un comme une amande, l'autre plus petit. Tous deux sont caséux à la coupe. Inoculés à des cobayes, ils les rendent tuberculeux.

Mœlle osseuse. — Rouge au fémur et au sternum. Des frottis sont faits.

Examen histologique. (résumé).

Ganglion du cou. — Contient de nombreux follicules tuberculeux avec cellules géantes.

Mœlle osseuse. — Réaction myéloïde nette : nombreux globules nucléés, myélocytes granuleux et agranuleux, lymphocytes nombreux, quelques mégacaryocytes, quelques polynucléaires.

Rate. — Ni cirrhose, ni tuberculose, ni hypertrophie du tissu lymphoïde, nombreux lymphocytes, et mononucléaires quelques polynucléaires.

Foie. — Surcharge graisseuse des cellules, peu de cirrhose. Toutefois les espaces portes sont élargis et contiennent quelques cellules inflammatoires. Les capillaires sont ectasiés partout surtout au centre des lobules.

Cœur. — Surcharge graisseuse considérable ; situation à peine visible, un peu de sclérose interfasciculaire.

Reins. — Sclérose diffuse légère contenant quelques cellules inflammatoires.

Examen des frottis de mœlle osseuse. — (Giemsa et triacide d'Erlich). — La mœlle est en *état de réaction* suivant tous ses modes erythro et leucoformateurs. Elle est parfaitement rouge au fémur et au sternum. On trouve une grande quantité de

globules rouges dont environ un sur huit est nucléé. Il y a une assez forte proportion de mégalo blastes. Les noyaux sont nets ; quelques uns sont bilobés ou trilobés, ou ont un aspect cérébriforme.

Il semble que l'on ait toutes les transitions entre le grand lymphocyte ou myélocyte embryonnaire et les myélocytes adultes. Outre les lymphocytes types, on voit en effet des éléments plus grands, à gros noyau ovoïde, protoplasma basophile.

Puis, ces éléments semblent se charger de granulations dans leur protoplasma qui s'agrandit. Dans certains éléments elles sont encore rares et occupent la périaphérie.

Enfin elles finissent par occuper tout le protoplasma (myélocytes adultes). Parmi ceux-ci il y en a un sur six qui présente des granulations éosinophiles. Les autres sont des myélocytes.

Il y a quelques polynucléaires neutrophiles et éosinophiles.

La tuberculose antécédente à l'anémie pernicieuse était réalisée par des ganglions cervicaux suppurés, des lésions anciennes cicatrisées des sommets et des symphises et adhérences pleurales. L'anémie pernicieuse évolue en un an avec pour principaux symptômes : une pâleur accusée, des souffles anémiques, des troubles digestifs avec diarrhée sans lésions intestinales et finalement apparition d'un état cachectique. En six mois la déglobulisation devient très intense, tombant de 1.863 000 à 430.000, à noter que la leucopénie fut d'apparition tardive, la réaction myéloïde observée d'une manière très inconstante au point qu'on pouvait parler d'anémie hypoplastique, un point intéressant consiste dans l'augmentation progressive des grands lymphocytes. Les recherches n'ont pas porté sur la résistance globulaire non

plus que sur les hémolysines. L'anatomie pathologique a révélé dans les divers organes, et notamment dans la moëlle osseuse une réaction myéloïde nette qui contaste avec les résultats de l'examen du sang.

OBSERVATION III

MM. WEILL, GARDÈRE, ET DUFOUR

Anémie hémolysinique tuberculeuse

Presse médicale, 6 Nov. 1912

Bl. . . . Lucie, 6 ans, aucun antécédent.

Depuis deux mois seulement, l'enfant a maigri, se porte mal et ne mange plus. Elle souffre fréquemment de migraines et présente des troubles digestifs variables, consistant surtout en coliques et diarrhée. Elle n'a jamais toussé.

Elle entre dans le service de la Clinique, du professeur Weil à la Charité le 27 Sept. 1911. A ce moment on se borne à constater une assez grande anémie. En effet, l'enfant, qui est chétive à les téguments décolorés, les muqueuses très pâles. Elle paraît fatiguée, contrastant avec cette maigreur généralisée, l'abdomen est au contraire saillant, ballonné, au point que la palpation du foie et de la rate ne sont pas possibles. Néanmoins il n'y a pas d'ascite.

L'examen des poumons, minutieusement pratiqué ne révèle rien. Au cœur, il y a un petit souffle systolique à timbre doux, à maximum à la base. En faisant relever la tête on obtient des souffles veineux intenses dans les vaisseaux du cou et derrière les articulations sterno-claviculaires, un peu d'albumine. Température variant de 37° à 37°, 5.

Cet état reste stationnaire jusqu'au 3 Novembre. A ce moment, la fièvre réapparaît, 38° à 39° ; la pâleur et l'amaigris-

sement augmentent encore. On entend des souffles anémiques sur toute la surface du cœur, dans toute la région du cou. Le sang prélevé par piqûre est très pâle.

Le 21 Novembre apparaissent des ganglions cervicaux bilatéraux, dans les creux sus-claviculaires et au niveau de la chaîne carotidienne. La toux qui est survenue il y a quelque temps a tendance à augmenter, et, aux poumons, il y a de chaque côté des râles sonores et des sibilances.

En décembre la température se maintient autour de 38°.

Les râles de bronchite persistent. Le ventre est toujours ballonné, mais sans ascite. Le foie n'est pas gros. La rate n'est pas perçue.

Fin Janvier 1912, l'état s'aggrave encore. Il y a des vomissements quotidiens coïncidant avec une perte d'appétit absolue. Les selles restent normales. La décoloration de la peau et des muqueuses est extrême. Le faciès bouffi et blafard de l'enfant rappelle celui des anémies pernicieuses.

Toujours souffles vasculaires intenses.

Les derniers jours du mois, l'état général décline rapidement quoique les signes de bronchite perçus aux poumons aient diminué. Mort le 30 Janvier sans phénomènes particuliers.

Autopsie. — Granulie du péritoine avec gros ganglions caséeux, adhérence de l'épiploo net du mésentère. Au niveau du médiastin, ganglions caséeux de la grosseur d'une noix. Rien au péricarde. Cœur sain.

Poumon droit : adhérence pleurale très solide des deux tiers supérieurs ; pas de granulations pleurales. A la coupe du poumon, léger œdème, ilots de la grosseur d'un pois ou d'une noisette, rougeâtres, plongeant dans l'eau ; il s'agit là d'un processus inflammatoire diffus bronchopneumonique, mais dont rien, macroscopiquement ne peut révéler la nature tuberculeuse.

Poumon gauche : Pas de granulations non plus. Coupe rouge sombre, grenue, avec des trainées blanchâtres, scléreuses. Nodules d'hépatisation présentant le même aspect qu'à droite, particulièrement confluent au lobe supérieur.

Les bronches laissent sourdre une sérosité assez abondante ; pas de pus.

Foie gros, nombreuses granulations et dépôt fibrineux à sa surface : adhérences au diaphragme, vésicule normale.

Rate : granulations nombreuses à sa surface et périsplénite.

A la coupe pas d'hyperplasie. lymphocytes, rares granulations. Rien aux capsules surrénales et reins. Rien au tube digestif.

Examens du sang

3 Nov.	Globules rouges	3.500 000
	Viscosité	2,8
15 Janv.	Globules rouges	2.150.000
	Globules blancs	5.900
	Viscosité	2,2

Coagulation normale. Résistance globulaire : début à 0,50, à peu près complète à 0,40.

Polynucléaires	66 ./.
Eosinophiles	3
Lymphocytes	11
Mononucléaires	19
Grande mono.	5
Myélocytes	2

Absence de Globules rouges à noyau

Recherche des lysines. — Le sérum de la malade, mis en présence de ses propres globules, recueillis aseptiquement par piqure au bout du doigt, centrifugé et lavé dans la solution physiologique, produit une hémolyse rouge cerise. Cette hémolyse débute immédiatement et est complète en une demi-heure, à l'étuve à + 37°.

Le chauffage du sérum à + 56° suffit à empêcher pendant une demi-heure toute hémolyse.

La réactivation n'a pas été faite.

Les globules du sujet mis en présence de sérum de personnes étrangères n'ont subi aucune trace d'hémolyse.

Il s'agit en somme d'une enfant frappée d'anémie pernicieuse alors qu'elle était déjà porteur de ganglions caséeux mésentériques et médiastinaux. Le syndrome pernicieux a coïncidé avec l'apparition d'une granulie qui a frappé surtout le péritoine, le foie et la rate, L'hypoglobulie était modérée, la résistance globulaire, diminuée. Il existait enfin des autolysines. Il n'est pas signalé s'il existe ou non de la sidérose viscérale.

OBSERVATION IV

Veyrassat. — Thèse, Lyon 1901-1902

Diagnostic clinique. — Pleurésie séreuse d'origine bacillaire. Granulie à foyers multiples. Anémie splénique

Le malade est âgé de 34 ans. Son père est mort à 92 ans, d'une syncope. Sa mère est morte d'affection cardiaque. Un frère mort de fluxion de poitrine. Une sœur en bonne santé.

Lui-même a été sujet aux refroidissements. Il a eu à l'âge de 9 ans une fluxion de poitrine dont il s'est bien guéri. En 1887 nouvelle affection aigue du poumon suivie de plusieurs rechutes à quelques mois d'intervalle. Néanmoins bonne santé habituelle. Il ne toussait pas l'hiver.

Un peu d'alcoolisme et surtout d'excès de vin. Il ne buvait pas de liqueurs et très peu d'absinthe.

Le début de l'affection actuelle paraît remonter à une quinzaine de jours (20 à 22 Janvier 1902). Il aurait été marqué par des points de côté assez vagues comme siège et quelques légers frissons sans grand frisson initial. La maladie s'est installée peu à peu et il n'y a que 3 ou 4 jours que le malade a cessé son travail. Il aurait maigri ces derniers jours.

Etat actuel (6 Février 1902)

Il se plaint à l'entrée des points de côté à la base droite et de maux de tête :

A l'examen on note une grande pâleur de la face et des téguments. C'est un homme bien conformé, un peu maigre.

La matité est absolue dans toute la hauteur du poumon droit, Le poumon gauche est submat dans sa moitié supérieure. En avant, sous les clavicules, la sonorité est normale.

A la base droite on constate : de l'abolition des vibrations, du ballonnement, de la pectoriloquie aphone.

L'auscultation révèle un souffle très léger.

En avant : l'inspiration est rude et soufflante avec inspiration prolongée ; le symptôme se retrouve des deux côtés.

En arrière : l'auscultation dans la fosse sus-épineuse droite révèle une respiration rude, sans râles ; dans la région moyenne on perçoit des râles fins.

Le malade ne tousse que rarement. L'expectoration est composée de gros crachats visqueux et collants sans bacilles de Koch.

Au cœur on trouve de la tachycardie sans arythmie.

Le pouls est hypertendu et rapide : on trouve 112 pulsations à la minute.

Le malade accuse une sensation de courbature dans toutes les masses musculaires. Il a de la céphalalgie frontale.

Le front est chaud au palper.

Les urines sont foncées. Elles ne contiennent ni sucre, ni albumine.

Le 5 Mars 1902. — Ponction pleurale exploratrice.

On retire un liquide clair et jaune-citron, contenant des globules rouges et de nombreux lymphocytes mononucléaires.

24 Mars 1902. — Le malade accuse toujours de vives douleurs dans les bras. On constate une tuméfaction très marquée du coude droit. Cet article a une forme de fuséau. La peau qui la recouvre est blanche, lisse et douloureuse à la pression.

Les autres articulations sont également douloureuses mais non tuméfiées.

Ces phénomènes articulaires disparaissent au bout de quelques jours, sous l'influence du Salicylate de Na, mais ils reparaissent une seconde fois en intéressant d'une manière plus vive et plus violente le membre supérieur droit que l'on est obligé d'immobiliser complètement.

Le malade est présenté en clinique le 5 Mai 1902

M. le Professeur Bard conclut à des polyarthrites tuberculeuses passagères dues à des poussées de granulie. Il conclut enfin à une pleurésie tuberculeuse associée à une lésion pulmonaire de même nature.

Il fait remarquer aussi la pâleur du malade, son anémie marquée, la leucocytose accusée et son peu de globules rouges; les souffles inorganiques du cœur et des vaisseaux du cou; l'hypertrophie de la rate qui s'accuse par une matité de quatre travers de doigt.

De tous ces signes il conclut à une anémie splénique essentielle, concomitante de la lésion pleurale et ne paraissant pas devoir y être rattachée.

Examen du sang (1^{er} Mai 1902)

Nombre des hématies	2.170.000
Hémoglobine (sahli)	30
Valeur globulaire	0,691
Globules blancs	27.900

L'anémie est ici secondaire à une pleurésie. Sans être très accusée elle concorde avec une grosse rate. Le diagnostic d'anémie splénique ne nous paraît guère être soutenu malgré l'opinion contraire de l'auteur car l'anémie splénique vraie comporte toujours un nombre très élevé de globules rouges à noyaux. Il est probable que nous avons affaire à une anémie grave d'origine tuberculeuse.

OBSERVATION V

PATER ET RIVET, in Tribune Médicale

22 Avril 1903

Un cas d'anémie pernicieuse symptomatique au cours de la tuberculose pulmonaire chronique.

Mme Lep. ., âgée de 41 ans, lingère, entre le 30 Janvier 1903, à l'Hôpital Saint-Antoine, dans le service de M. le Professeur Hayem, salle Moïana, n° 22.

Antécédents héréditaires : nuls. Son père est mort de vieillesse à 70 ans, et sa mère, morte à 66 ans, d'une affection que la malade ne peut préciser, avait auparavant toujours eu très bonne santé. La malade a un frère, âgé de 43 ans, marié et robuste, une sœur plus jeune également bien portante.

Antécédents personnels. — Jusqu'en 1900, la malade à toujours joui d'une bonne santé. A ce moment elle eut une maladie fébrile accompagnée de délire, sur laquelle elle donne des renseignements peu précis, et qui dura trois mois. Depuis cette époque la malade s'est à peu près bien portée, quoique moins forte qu'autrefois.

Depuis l'âge de 14 ans, elle fut toujours bien réglée, jusqu'en Aout dernier. Jamais de grossesse.

Le début des accidents actuels remonterait au mois d'Aout 1904. A ce moment, à la suite d'un refroidissement la malade ressentit un point de côté gauche, qui ne dura d'ailleurs que quelques jours, et se mit à tousser. A peu près en même temps elle éprouva quelques douleurs au niveau du coude droit et remarqua qu'il augmentait de volume. Elle tomba surtout dans un état d'affaiblissement, et au bout de quelques semaines à peine, elle dut prendre le lit.

Depuis lors l'état d'affaiblissement ne fit que s'accroître et la malade se décida à entrer à l'Hôpital le 30 Janvier 1903.

Etat actuel. — Au premier abord on est frappé par l'amaigrissement et la pâleur extrême de la malade : les mnqueuses sont complètement décolorées et les veines superficielles forment sous les téguments des traînées bleuâtres à peine visibles. Le visage et la face dorsale des pieds ont un aspect œdémateux. Le coude droit est atteint d'une tumeur blanche fistuleuse : il est globuleux ; à la palpation on trouve au niveau du cul-de-sac synovial sous tricipital, de la fluctuation avec sensation de fongosités. Il existe des points douloureux épiphysaires.

Les mouvements provoqués sont très limités.

L'examen des poumons révèle des lésions bilatérales de tuberculose avancée : nombreux râles sous-crépitaux aux deux sommets avec signes cavitaires au niveau de la fosse sus-épineuse droite.

A la base correspondante, silence respiratoire mais sans égophonie ni pectoriloquilaphone. La malade est très dyspnéique, elle a 34 respirations à la minute.

Le pouls est petit, régulier, il bat à 100 par minute.

L'auscultation du cœur y décèle des bruits affaiblis, mais réguliers ; on n'y perçoit aucun bruit surajouté. Pas de souffles extra cardiaques. Pas de frémissements veineux au niveau des jugulaires.

Etat saburral des voies digestives. L'anorexie est presque complète, mais non élective.

Jamais de vomissements ni d'hématémèses ou de méloena. Les selles sont diarrhéiques.

Le foie déborde les fausses côtes de deux travers de doigt ; il est lisse, non induré, ni douloureux.

La rate n'est appréciable ni à la percussion ni à la palpation, qui ne décèle rien d'anormal au niveau de l'abdomen.

Les urines sont rares et foncées ; elles ne contiennent que des traces d'albumine ; pas de sucre.

La température est de 39°.

Les jours suivants, l'état général devient de plus en plus mauvais ; la fièvre oscille entre 38 et 39°,5 ; la respiration est toujours très pénible, et la malade continuellement plongée

dans un état d'abattement extrême ; elle succombe le 7 Février, 9 jours après son entrée à l'hôpital.

L'examen du sang, pratiqué le 1^{er} Février, nous a donné les résultats suivants :

1^{er} Sang frais : réticuleum fibrineux n° 2 ; hémato blasts peu nombreux ; caillot très faiblement rétractile.

2^o Numération

Globules rouges	488.250
Richesse globulaire	413.261
Valeur globulaire	0,84
Globules blancs	8.060

Le pourcentage pratiqué sur 800 leucocytes à l'aide de diverses colorations nous ont donné les chiffres suivants :

Polynucléaires neutrophiles	69,1
» éosinophiles	0,12
Mononucléaires clairs (grands et moyens)	6,9
Mononucléaires opaques (lymphocytes)	17,9
Formes de transition	3,2
Hématies nucléées	1,37
Myélocytes neutrophiles	0,25

Poïkylocytose avec globulds rouges, surtout moyens et petits.

Polychromatophilie. — Pas de myélocytes éosinophiles ou basophiles. Les hématies nucléées répondent au type normoblastique : une seule, sur onze, présentait un noyau en karyokinèse.

L'autopsie pratiquée le 11 Février 1905, nous a montré les lésions suivantes :

Le *Poumon* gauche, très adhérent au sommet, pèse 620 gr.

Il est le siège de lésions diffuses de ramollissement, avec emphysème au niveau du bord antérieur.

Le poumon droit pèse 660 gr. Il présente une caverne au

niveau du sommet, et des lésions de splénisation à la base. Aucun épanchement sur les plèvres.

Le *Cœur* est petit, pesant 230 gr., sans lésions valvulaires. Pas traces de péricardite.

Le *Foie* pèse 1.775 gr. Il est extrêmement pâle, sans périhépalite. Son lobe droit est très volumineux, son lobe gauche petit. A la coupe, il est mou, d'aspect grasseyé, d'un blanc jaunâtre uniforme. La vésicule biliaire, petite et ratatinée, ne contient pas de calculs.

La *Rate* est atrophiée et scléreuse, légèrement diffluent à la coupe, sans périsplénite ; son poids est de 80 gr.

Le *Pancréas*, dur, blanchâtre, pèse 80 gr.

Les *Reins* ont leur forme normale et se décortiquent facilement : à la coupe, leur aspect général est pâle et jaunâtre, aussi bien au niveau de la substance corticale qu'au niveau des pyramides. Le droit pèse 120 gr. et le gauche 130 gr.

Examen histologique. — Il a été prélevé divers fragments d'organes, foie, rate, reins, pancréas et moelle des os. Pour celle-ci le prélèvement a eu lieu au niveau de l'union des tiers moyen et supérieur du fémur.

Les liquides fixateurs ont été le Flemming, l'acide osmique, le Muller et le Bouin. Les inclusions ont été faites à la paraffine. De plus il a été fait des frottis de moelle des os et de pulpe splénique.

Les *Coupes du Foie* présentent le type du foie gras tel qu'on le rencontre si fréquemment dans la tuberculose chronique ; les lésions dominantes sont une dégénérescence grasseyée des cellules hépatiques, accentuée à un tel point qu'il ne reste pour ainsi dire plus une travée hépatique saine, et qu'à part quelques cellules encore reconnaissables au voisinage immédiat des espaces portes, tout ce qui est parenchyme hépatique actif a disparu. Les espaces portes présentent une sclérose assez accentuée, périvasculaire, et à ce niveau, on trouve ça et là quelques amas de petites cellules embryonnaires, en général peu développés. En aucun point il n'existe de tubercules hépatiques, à quelque stade que ce soit.

Le *Pancréas* assez bien conservé, est le siège d'une sclérose assez accentuée, siègeant surtout autour des vaisseaux, entourant les lobules glandulaires de la périphérie desquels elle pénètre même dans les acini.

Les coupes du *Rein* présentent une sclérose analogue, péri-vasculaire, très marquée au niveau des vaisseaux d'un certain calibre; les glomérules renferment de la graisse en quantité assez notable, et l'épithélium tubulaire, par endroits très altéré et desquamé, circonscrit une lumière qui se trouve obstruée par une sorte de masse d'aspect granuleux ou réticulé.

La *Rate*, pas plus que les organes précédents ne présente de tubercules, ni de dégénérescence amyloïde; elle est le siège d'une sclérose intense, sa capsule est très épaissie, et la pulpe apparaît en de nombreux points comme farcie de pigment ferrugineux.

Des frottis de rate diversement colorés, montrent la présence d'ailleurs rare, d'hématies nucléées du type normoblastique; dans l'une d'elles nous avons pu constater un noyau en karyokinèse. Les polynucléaires y sont exceptionnels.

La *mœlle des os* présentait macroscopiquement deux aspects distincts; par places elle était nettement grasseuse, jaune, et relativement ferme; en d'autres points on la trouvait rosée ou rouge franc. Les coupes pratiquées en ces divers endroits nous ont permis de décèler les lésions décrites dans la Thèse de Josué:

1° Dans les points d'aspect jaune et gras, persistance des caractères généraux de la mœlle adulte normale, soit aréoles grasseuses nombreuses, et très rares éléments cellulaires, mais par contre sclérose d'intensité variable et par place extrêmement accentuée.

2° Dans les points d'aspect rouge, congestionné, on trouve les modifications signalées par Josué, dans ce qu'il appelle la réaction à distance de la mœlle chez les Tuberculeux: les aréoles grasseuses sont rares, isolées, et la réaction cellulaire intense; quelques sinus, irréguliers, sont entourés de nombreuses cellules, et celles-ci arrivent à occuper complètement le champ

microscopique, serrées les unes contre les autres au point de ne plus laisser entre elles, place pour le tissu graisseux.

Ces deux aspects différents de la moëlle, sclérose et prolifération cellulaire, se trouvent d'ailleurs le plus souvent associés en proportions variables.

La numération des variétés cellulaires de la moëlle osseuse pratiquée sur les coupes, nous a donné les résultats suivants :

Mononucléaires neutrophiles	82
» basophiles	2
» éosinophiles	1,66
Lymphocytes	6,66
Polynucléaires	2,66
Globules rouges nucléés	5

Il existait en outre d'assez nombreux myéloplaxes, quelques uns même fort beaux et de grande taille. Les globules rouges, diversement répartis, sont peu abondants, et en aucun point il n'existe d'hémorragies. Ni tubercules, ni dégénérescence amyloïde.

Nous avons fait également une numération des frottis de moëlle osseuse. En voici le résultat :

Mononucléaires neutrophiles	87 %.
» basophiles	2,66
» éosinophiles	0,66
Lymphocytes	4
Polynucléaires	2,66
Globules rouges nucléés	2

Parmi ces derniers éléments nous en avons rencontré un seul présentant un noyau en voie de division.

Par suite des conditions différentes dans lesquelles ont été effectuées ces deux sortes de numérations, les résultats sont un peu dissemblables ; leur signification nous paraît néanmoins être la même, et si nous les donnons tous deux, c'est à titre de comparaison, chaque procédé ayant ses partisans et ses détracteurs.

On se trouve ici en présence d'une femme de 41 ans qui quelques mois après le début d'une tuberculose ulcéro-caséuse et d'une tumeur blanche du coude droit présenta en même temps que ces lésions progressées une anémie à marche rapide avec pâleur des téguments, œdème de la face et des extrémités inférieures. L'anémie était particulièrement intense, le nombre de globules rouges étant tombé au dessous de 500.000. A relever une réaction myéloïde légère portant plutôt sur la série hémoglobique. Il faut retenir de l'examen histologique la constatation de pigments ferriques assez abondants dans la rate.

OBSERVATION VI

RIBADEAU-DUMAS et POISOT, in Presse médicale

18 Mai 1907

Un enfant de 11 ans, malade depuis 15 jours, est amené à l'Hôpital dans un état de faiblesse extrême. On est frappé de la pâleur des téguments et du teint jaune cireux de la face. La température atteint 39°,4. Le poumon paraît normal, le foie, la rate légèrement tuméfiés; mais du côté du cœur dont la pointe bat avec force dans le 6^e espace intercostal, la main perçoit un frémissement cataire systolique, et on entend un souffle systolique rude, intense, étalé sur toute la région précordiale, dont le maximum est assez difficilement localisé à la base. Traces d'albumine dans les urines.

L'examen du sang montre une leucopénie avec diminution du nombre des globules rouges.

$$G - R = 1.800.000$$

$$G - B = 2.200$$

$$\text{Hémoglobine (Gowers)} = 12,5$$

Comme formule leucocytaire on a

Polynucléaires neutrophiles	48
Grands mononucléaires	30,5
Moyens	10,5
Lymphocytes	10
Normoblastes	1

Anisocytose et polychromatophilie. Leucocytes dégénérés en nombre appréciable.

L'enfant, au dire de la mère, n'ayant jamais été malade, et ayant eu jusqu'à lors une excellente santé, l'hypothèse d'endocardite aiguë est mise en avant et les injections intra-veineuses de collargol sont pratiquées à plusieurs reprises; la séro-réaction, la culture du sang, quatre fois recherchées, restent toujours négatives.

De nouveaux examens de sang donnent les résultats suivants

1^{er} Février.

$$G - R = 1.500.000$$

$$G - B = 2.000$$

$$\text{Hémoglobine (Gowers)} = 12 \text{ \textit{p} } 100$$

Polynucléaires	40,6
Grands mononucléaires	46,5
Lymphocytes	13
Hématies nucléées	2

Le 15 Février

$$G - R = 1.950.000$$

$$G - B = 6.400$$

$$\text{Gowers} = 22 \text{ \textit{p} } 100$$

Polynucléaires neutrophiles	40
Grands mononucléaires	32
Lymphocytes	6
Mononucléaires basophiles	2
Leucocytes dégénérés	20
Hématies nucléées	0

Le 23 Février G-R = 1.4000.000

G-B = 3 200

Gowers = 10 .(.

Polynucléaires neutrophiles 40

Grands mononucléaires 27

Mononucléaires basophiles 0

Lymphocytes 19

Lencocytes dégénérés 16

Hématies nucléées 3

Les hémalies à noyau sont du type normoblastique.

La température qui jusqu'au 9 Février, s'était maintenue, après une période de grandes oscillation entre 37° et 38°, prend une marche ascendante. La pâleur et l'abattement persistent. L'enfant se meut avec la plus grande peine dans son lit. Le pôle inférieur de la rate dépasse sensiblement le rebord des fausses côtes; un œdème blanc, mou, non douloureux, envahit progressivement les membres inférieurs; puis survient une diarrhée dysentérique, la température atteint 40°, et l'enfant meurt le 26 Février, 6 semaines après le début de la maladie.

A l'Autopsie : Granulie et rétrécissement aortique d'ancienne date. Le rétrécissement siège à la fois au niveau des sigmoïdes et dans le canal aortique où s'est formée une bride fibreuse, très résistante, de consistance cartilagineuse. L'aorte elle-même est diminuée de calibre sur toute son étendue. Les viscères sont atteints d'une granulie, discrète aux reins et aux poumons, intense au foie et à la rate. Les ganglions du médiastin présentent de grosses lésions d'infiltration tuberculeuse. La rate qui pèse 170 gr. est farcie de granulations et de tubercules. Enfin la moelle osseuse étudiée au niveau du tibia, apparaît uniformément rouge, avec un fin semis de très petites granulations grises.

L'examen microscopique met en évidence un caractère important de ces altérations tuberculeuses: c'est leur nature essentiellement nécrosante. Le parenchyme splénique a presque entièrement disparu; sur la coupe; on ne voit guère que des lacs sanguins avec des placards plus ou moins étendus d'une

substance caséuse ou vitreuse. Même remarque pour les lésions granuliques du foie et de la moëlle osseuse : on y trouve des bacilles de Koch en nombre, il est vrai assez restreint.

La moëlle est en pleine réaction. A côté des éléments habituels et de nombreux lymphocytes, on y voit un très grand nombre d'hématophages dont la présence donne à la moëlle un aspect un peu particulier s'expliquant, à notre avis, par un rôle de suppléance que jouerait cet organe vis-à-vis de la rate en grande partie détruite.

Nous savons en effet, par les expériences de Luzzati et Pugliese et par les constatations histologiques que si, chez un animal dératé, on injecte une substance hémolysante, les débris globulaires s'accumulent notamment dans la moëlle où leur apport suscite une réaction macrophagique marquée.

Il y a surtout à relever dans cette observation l'apparition d'une anémie pernicieuse secondairement à une granulie. La pâleur du malade, la splénomégalie, les œdèmes et la température élevée coëxistant avec un souffle systolique de la base avaient fait discuter le diagnostic d'endocardite infectieuse. Le souffle en réalité était dû à un ancien rétrécissement aortique. La formule hématologique a révélé une anémie marquée, de la leucopénie, et une réaction myéloïde du type orthoplastique. La résistance globulaire et les hémolysines n'ont pas été recherchées. La moëlle osseuse se trouvait en état de réaction avec nombreux hématophages. La rate était parsemée de très nombreuses lésions tuberculeuses.

OBSERVATION VII

LABBÉ AGASSE-LAGONT, in Soc. Méd. Hop. Paris

19 Juin 1908

Observation résumée :

Mme J... 36 ans, mécanicienne, entre le 27 Avril 1908 à la Clinique médicale St-Antoine

Rien de particulier à signaler dans les antécédents héréditaires ou personnels. Mariée deux fois. Pas d'enfants. Pas de fausses-couches

Bien portante jusqu'à 1905. A cette époque, migraines, vomissements et diarrhée. Affaiblissement. Anorexie. Troubles gastriques.

A l'entrée : Amaigrissement masqué par un œdème généralisé.

G R = 380.00

Appareil digestif. Anorexie complète. Pas de signes de néoplasme gastrique. Foie gras. Rate normale.

Appareil respiratoire. Dyspnée. Respiration soufflante aux deux sommets avec râles de bronchite. Toux fréquente. Crachats abondants, blanchâtres et spumeux sans bacilles de Koch. en somme pas de signes cliniques suffisants pour affirmer la tuberculose.

La O^o oscille entre 38,5 et 39,5

Au Cœur rien à signaler

Pas de néoplasme utérin.

Albuminurie légère

Urines. Q entre 500 et 1.500^{cc}.

Analyse. Urines du 9 au 10 Mai: 525^{cc}.

Albumine	0 85
Urée	15 34
Acide urique	0,47
Phosphates	0,72

Chlorures	4,35
Sulfates	0,75
Indican	quant. normale
Pigments biliaires	néant
Hémoglobine	neant

Examens du sang.

1 ^{er} Mai	G-R = 380.000
	Hémoglobine (Hénocque) = 2,5
	Valeur globulaire = 1.85
2 Mai	G-R = 480.000
	G-B = 3.600
4 Mai	G-R = 440.000
	G-B = 2.500

Les globules rouges sont de volume très inégal, il y a un grand nombre de globules géants. La poikilocytose et la polychromatophilie sont très marquées. On voit un assez grand nombre d'hématies basophiles, et quelques hématies granuleuses, facilement mises en évidence par la coloration des lames de sang sec au bleu polychrome de Unna. Il y a de 2 à 4 globules rouges nucléés pour 100 globules blancs; ce sont surtout des normoblastes à 1 ou 2 noyaux centraux ou excentriques. Les mégalo blastes sont plus rares: 1 mégalo-blaste sur 4 globules rouges nucléés.

La résistance globulaire est très nettement augmentée. Par le procédé de Vaquez et Ribierre, l'hémolyse commence à 0,32 et finit à 0,24. Par le procédé de Widal, avec des globules déplasmatisés, le résultat est le même.

Les hématoblastes sont peu nombreux.

Les globules blancs dont le nombre est diminué (2.500 à 3.600) ont une formule à peu près normale, sauf la présence de myélocytes. Sur 100 éléments on trouve .

Poly. neutro	60
Poly. éosino.	1
Formes de passage	2
Grands mono.	10

Moyens mono.	8
Lympho.	9
Myélocytes neutrophiles	5
noyaux isolés, grands, ovales, mal colorés	5

Les myélocytes éosinophiles et les mastzellens sont rares ; on en rencontre cependant en examinant longtemps les préparations.

Le caillot examiné à 2 reprises différentes, la 1^{re} fois avec du sang veineux, la 2^e fois avec du sang obtenu par piqûre du doigt, est très fortement rétractile.

Le sérum est très coloré, il renferme des pigments biliaires ; la réaction de Gmelin montre un anneau bleu très net ; le procédé de Grimbert donne une réaction faible, mais positive. Dosage des chlorures : 4 gr. 85 par litre.

L'ensemencement du sang, n'a donné aucune colonie sur gélose ; le bouillon est resté stérile. La recherche des anaérobies pratiquée par Rosenthal a été aussi négative.

D'après les examens cliniques et hématologiques on se trouve en présence d'une anémie pernicieuse à forme plastique, avec un sang à réaction myéloïde assez marquée.

L'enquête étiologique reste négative et ne permet que des hypothèses.

On institue le traitement suivant : Mœlle osseuse de veau fraîche glycinée. Petites injections quotidiennes de 25 à 50 gr. de sérum artificiel. L'alimentation comprend par jour : 1 Litre de lait, 1 à 2 jannes d'œuf, un peu de bouillon et de café et quelquefois de viande crue. Malgré ce traitement l'état général s'aggrave de plus en plus ; les signes pulmonaires s'accroissent, et le malade meurt le 26 Mai.

Autopsie. — Assez grande quantité de liquide citrin dans les cavités pleurales.

Poumons fortement congestionnés au niveau des bases, à la coupe, les bronches renferment une assez grande quantité de pus. Le sommet du poumon gauche est congestionné, grisâtre en certains points. Le lobe inférieur du poumon

droit est très œdématisé, présente un semis de fines granulations à sa surface, un petit tubercule caséeux à l'intérieur.

Ganglions trachéo-bronchiques volumineux.

La recherche des bacilles de Koch sur les coupes de poumons et de ganglions, même dans les régions caséeuses a été négative.

Cœur. — Rien à signaler.

Cavité péritonéale. — 3 à 4 litres de liquide séro-fibrineux assez fortement coloré.

Grand Epiploon présente dans sa partie supérieure surtout de petites granulations demi-transparentes, d'apparence tuberculeuse.

Estomac et Intestin. — Rien à signaler.

Foie. — 1.750 gr. pâle, jaune-verdâtre, dur à la coupe. Pas de tuberculose macroscopique. À l'examen microscopique. dégénérescence de toute les cellules hépatiques avec transformation graisseuse complète, une sclérose péri et intralobulaire assez marquée. Amas de pigment ocre au milieu des travées conjonctives. En certains points, amas de cellules rondes qui font songer à des tubercules jeunes, mais sans cellules géantes.

Rat. — 230 gr. Elle est molle, très diffuse, rouge!

Pas de granulations à la surface, mais 2 petits tubercules de la grosseur d'un pois. Au microscope on voit qu'elle a conservé sa topographie normale: les corpuscules ne sont pas très gros et se distinguent mal de la pulpe. Le pigment ocre existe dans les travées de la pulpe, il n'est pas très abondant, la rate n'est pas sclérosée, mais au contraire très riche en cellules, avec une réaction myéloïde très marquée. Sur un frottis nous avons trouvé pour 100 éléments :

Globules rouges non nucléées	38
Normoblastes	9
Glob. blancs non granuleux	42
Myélocytes neutrophiles	8
Myélocytes éosinophiles	1
Polynucléaires neutrophiles	2

Les ganglions abdominaux ont conservé leur structure normale. Les substances corticale et médullaire se distinguent nettement l'une de l'autre.

La moëlle osseuse est rouge dans les côtes et les clavicules. Dans la diaphyse fémorale elle est rouge en certains points, mais jaune par ailleurs. La réaction myéloïde est partielle. Les coupes de la moëlle fémorale montrent en certains points la structure graisseuse normale, avec un peu plus de cellules au niveau des nœuds; en d'autres points, elle est en pleine activité, avec un grand nombre de myélocytes et de globules rouges nucléées. Les frottis donnent le pourcentage suivant sur 100 éléments (glob. rouges et blancs)

Mononucléaires non granuleux	46
Myélocytes neutrophiles	23
Myélocytes éosinophiles	3
Polynucléaires éosinophiles	1
Polynucléaires neutrophiles	1
G R non nucléées	11
Normoblastes (1 ou plus. noyaux)	8
Mégaloblastes	2

Les Mastzellen sont rares.

Rien aux Reins. Surrénaux, Vessie, Uterus et annexes

Rien au Cerveau et à la Moëlle.

En somme, une malade légèrement anémique depuis deux ans, a vu son anémie se transformer et prendre le type pernicieux du jour où s'est installée une granulie. Cette granulie est d'ailleurs restée discrète, limitée au lobe inférieur du poumon droit et au grand épiploon. Il existait antérieurement des ganglions trachéo-bronchiques caséeux et deux tubercules dans la rate. Nous trouvons ici avec une diminution considérables du nombre des globules rouges, une anitocytose extrêmement accusée. La réac-

tion myéloïde était très marquée, consistant à la fois en un nombre important de myélocytes et d'hématices nucléées. La résistance globulaire se trouvait augmentée, mais il n'est pas question d'hémolysines dont la recherche n'a pas dû être faite. Par contre il convient d'insister sur la présence des pigments biliaires dans le sérum sanguin. Anatomiquement la réaction myéloïde était très marquée, non seulement au niveau de la moelle osseuse, mais aussi dans la rate, et dans les travées de la pulpe splénique le pigment ocre fut décelé.

OBSERVATION VIII

LÉON TIXIER. — *Anémie grave du type pernicieux chez un tuberculeux.* (In. Revue de la Tuberculose).

..... Charles G..., 42 ans, s'engagea à 20 ans dans un régiment d'Algérie. Pendant son congé, il souffrit à différentes reprises de paludisme et de la dysenterie. A son retour en France, les accès fébriles s'espacèrent et, depuis une dizaine d'années, il se considère comme débarrassé des fièvres intermittentes. Par contre, depuis cette époque, il eût, plusieurs fois par mois, pris de diarrhée extrêmement abondante (environ dix selles par jour, exceptionnellement striées de sang). Depuis dix-huit mois, signes de tuberculose pulmonaire chronique (toux, dyspnée, expectoration).

Examen du malade. — Homme d'une pâleur de cire, ayant conservé son embonpoint. Mauvais état général. Pouls 110. $O^{\circ} = 38^{\circ},5$. — Traces d'albumine dans les urines. — Signes de broncho-pneumonie tuberculeuse du côté droit. — Signes de tuberculose au sommet gauche, 2^e degré (bacilles de Koch

dans les crachats). — Foie et rate un peu augmentés de volume. — Appétit absolument nul. — Diarrhée ocre jaune. — La dyspnée augmente. — La faiblesse est extrême. — toute alimentation devient impossible. Le malade meurt épuisé le 16 janvier 1906 sans présenter cet amaigrissement squelettique du tuberculeux banal, arrivé au dernier terme de la cachexie.

Autopsie. — pratiquée 23 heures après la mort. Les organes sont d'une pâleur extrême. Maximum des lésions au niveau de l'appareil respiratoire. Symphise pleurale bilatérale. Nombreuses cavernes dans toute la hauteur du poumon droit, infiltration tuberculeuse diffuse dans la plus grande partie du poumon gauche ; il est manifestement impossible de trouver un centimètre cube de parenchyme sain.

P. D. 850 gr. P. G. 780 gr.

Le foie pèse 1.780 gr., il semble grasseux à la coupe.

La rate pèse 290 gr.

La moelle osseuse générale n'est pas uniformément rouge, des îlots de moelle active tranchent sur le fond jaunâtre constitué par la graisse. La moelle osseuse costale, uniformément rouge, semble beaucoup plus active. Rien à signaler du côté des autres organes, sinon un œdème assez marqué de la surface des circonvolutions cérébrales. Le diamètre du gros intestin n'excède pas un centimètre et demi. Les dimensions de l'intestin grêle sont également réduites.

Examen microscopique des pièces.

I. *Altérations du tube digestif.*

A. *Intestin.* — Faible grossissement : Prolifération manifeste du tissu lymphoïde dans les couches profondes de la muqueuse. Substitution par places du tissu conjonctif aux culs-de-sac glandulaires.

Immersion : Accumulation très importante de cellules entre la muscularis mucosae et les assises glandulaires (plasmazellen et polynucléaires éosinophiles dominant, petit nombre de mononucléaires à noyau incurvé du type des macrophagés). Par places, petits abcès miliaires à centre occupé

par des macrophages, bourrés de débris cellulaires et dont la périphérie est occupée par des plasmazellen. Ces cavités vasculaires sont manifestement dilatées. Altérations cytologiques des glandes impossibles à différencier des Altérations cadavériques banales.

B. *Estomae*. — Infiltration cellulaire un peu moins prononcée que normalement à la face interne de la muscularis mucosæ ; léger degré de sclérose de la sous-muqueuse, aucune modification bien notable des autres tuniques du tube digestif.

En résumé : Irritation chronique de l'intestin se traduisant sous forme d'une réaction lencocytaire considérable (plasmazellen) des couches profondes de la muqueuse et d'une substitution partielle du tissu conjonctif au tissu glandulaire.

II. — *Modifications des organes hématopoïétiques.*

A. *Rate*. — Faible grossissement : Epaissement de la capsule, augmentation du tissu fibreux périartériel, diminution dans le nombre et le volume des corpuscules de Malpighie. Immersion : Endartérite et périartérite de l'artère centrale du corpuscule. Substitution de plasmazellen et de mastzellen du tissu conjonctif aux cellules claires du centre germinatif du corpuscule. Epaissement des cordons de Billroth avec atrophie importante des tissus veineux. Congestion, sans hémorragies véritables au niveau de la pulpe ; macrophages assez nombreux, contenant des débris d'hématies et du pigment ocre ; quelques rares hématies nucléées, quelques polynucléaires ; on note ça et là quelques cellules fixes du tissu conjonctif en dégénérescence érythrophile. (Dominici).

En résumé : inflammation chronique (quantité considérable de plasmazellen) et sclérose (gaines vasculaires et cordons de Billroth.)

B. *Moelle osseuse fémorale*. — Prolifération assez abondante mais inégale des éléments cellulaires de la moelle foetale ; beaucoup d'hématies nucléées, de myélocytes à protoplasma basophile indifférencié, quelques myélocytes éosinophiles ; peu de myélocytes neutrophiles. Mégacaryocytes en propor-

tion normale. Ça et là, des macrophages contenant des débris d'hématies dans leurs vacuoles digestives, beaucoup de cellules uninucléées, non granuleuse, ont pris le type des plasmazellen, quelques polynucléaires ont un noyau pyknotique, quelques cellules sont en dégénérescence érythrophile, certaines hématies nucléées sont altérées et représentent des formes vieilles.

Les frottis de moelle osseuse fémorale mettent en évidence un rapport dans le nombre respectif des différentes formes cellulaires, identique à celui qui existait sur les coupes. Par contre, les myélocytes neutrophiles sont incomparablement plus nombreux sur les frottis de moelle costale qui est beaucoup plus active.

En résumé : Réaction myéloïde très important de la moelle osseuse avec traces d'un processus d'irritation chronique (plasmazellen, phénomènes de macrophagie).

C. Ganglions lymphatiques. — Développement exagéré du tissu conjonctif, endartérite et périastérite, centre clair des follicules corticaux moins accusé que normalement. Sinus bourrés de macrophages contenant du pigment ocre.

Les modifications des organes hématopoïétiques sont en somme, des modifications secondaires, résultant d'une irritation et d'une sollicitation chronique. Elles sont le fait d'un surcroît de travail destructeur (rate) ou réparateur (moelle osseuse), selon l'organe envisagé.

III. Modifications des autres organes.

Foie. — Dilation des capillaires sanguins de la zone centrolobulaire, sclérose assez accusée au niveau des espaces portes. Dégénérescence graisseuse et altérations diverses des cellules de la zone centrolobulaire ; un grand nombre de cellules contiennent du pigment ocre.

Reins. — Les artères, sont pour la plupart, atteintes d'endartérite ou de périartérite. Quelques une sont le siège d'endartérite oblitérante.

Ce qui domine au niveau des autres organes, ce sont les lésions artérielles disséminées et parcellaires.

Examens du sang :

		Glob. rouges	Glob. blancs	Hémoglobine p. 100
10 Décembre	1905	1.740.000	6.000	30
31 —	1905	830.000	12.000	10
2 Janvier	1906	4.015.000	6.000	10
6 —	1906	860.000	2.500	10
8 —	1906	755.000	8.000	10

	Grands mono.	Mucy mono.	Lympho.	Poly éos.
1° Exmen	5	8	2	2
2° —	3	6	1	4
3° —	4	6	2	1,5
4° —	2	8	1	3
5° —	2	3	9	0,25

Rétraction du caillot normale, le 31 Décembre 1905.

Absence complète de rétraction du caillot le 5 Janvier (sang du doigt).

Examen des hématies. — Dans les différents examens, absence de poikilocytose, inégalités de tailles très légères. Dimensions moyennes des hématies supérieures à la normale. Inégalité très marquée de l'intensité de coloration des différents éléments. Les mieux colorées sont des hématies de dimensions très voisines de la normale. Pas de formes cellulaires anormales, ni hématies nucléées, ni myélocytes.

Ici, l'étiologie de l'anémie pernicieuse relève selon toute provabilité de la tuberculose pulmonaire chronique. Cependant, il faut peut-être fixer un certain rôle à un paludisme antérieur qui a pu déterminer des altérations des organes hématopoïétiques et notamment de la rate, et aussi à une dysenterie vraie qui persista jusqu'au dernier moment. Une pâleur de cire, une asthénie complète, une augmentation de volume de la rate et du foie ont été les principales manifestations de la maladie. La déglobulisation fût

progressive, au point de tomber en un mois de 1.740.000 à 754.000. Il n'y eut de la leucopénie que par intermitence. Hématologiquement, on devait porter le diagnostic d'anémie pernicieuse aplastique étant donnée l'absence de myélocytes et d'hématies nucléées.

En réalité, les constatations autopsiques ont montré l'existence d'une réaction myéloïde. Il y a lieu d'insister sur la présence du pigment ocre dans beaucoup de cellules hépatiques et dans des macrophages de la rate. Il n'y a pas eu de recherche de la résistance globulaire ni des hémolysines.

OBSERVATION IX

PRIVATDOZENT Dr GÉZA VON DIEBALLA

in. Zeitschrift für Klinische Medizin 1910. XVI

Guérison d'une Anémie pernicieuse au cours d'une Tuberculose

Pok Jean, 55 ans, journalier, reçu à la division le 22 Avril¹ 1907. Jusqu'à présent, il n'a jamais été gravement malade. Depuis six mois seulement, les membres inférieurs, surtout au niveau du genou gauche, lui font mal, et, depuis quelques semaines, sont enflés. La peau du malade, qui est de complexion moyenne, de squelette, moyennement développé, est molle. Les téguments des membres inférieurs sont empâtés et gonflés. Sur la peau, on trouve partout des des pétéchies de la grosseur d'une tête d'épingle à une lentille, et au niveau du genou gauche on trouve une ecchymose de la grosseur du poing. - Aux poumons, rien d'anormal. - Au cœur : à la pointe et au foyer pulmonaire on entend un faible souffle systoli-

que. — Les organes abdominaux ne présentaient aucun trouble.
L'urine est claire.

Examen du sang :

Hémoglobine.....	32
Poids spécifique du sang...	1037,5
Globules rouges.....	1.600.000
Globules blancs.....	5.600

Poïkylocytose et anisocytose prononcées. Dans chaque préparation on trouve un à deux mégalo blastes.

Dans un repas d'épreuve, rejeté au bout d'une heure, on ne peut déceler d'acide libre :

Dans les semaines suivantes, on remarque seulement les changements suivants dans l'état du malade :

Les parties molles du membre inférieur gauche sont encore plus enflées qu'auparavant, et l'ecchymose siégeant au niveau du tiers inférieur de la face postérieure de la cuisse s'élargit. Les autres pétéchies ont disparu. La Q₁₀ de chaque matin est de 36,8 à 37,2 et s'élève l'après-midi jusqu'à 37,5 à 38,2. Le malade tousse quelque fois, mais sans expectoration. Ainsi, ne peut-on pas dire qu'il y ait modification pathologique du côté des poumons.

15 Juin (1907).

Hémoglobine.....	20
Poids spécifique du sang	1034
Globules rouges..	1.200.000
Globules blancs..	3.100

La poïkylocytose et le type mégalocytaire du sang sont très prononcés. On trouve dans chaque préparation des normoblastes et des mégaloblastes.

On prescrit : Liqueur de Fowler.

Au cours de l'été le malade se sent beaucoup mieux, ses forces augmentent, ses températures de l'après-midi n'atteignent pas souvent 37,5. Il tousse moins ; rien d'anormal aux poumons.

Le 30 Septembre.

Hémoglobine.....	62
------------------	----

Poids spécifique du sang 1016

Globules rouges.. 2.800.000

Globules blancs... 4.500

Poïkylocytose faible. Aucun mégaloocyte. Pas de globules rouges à noyaux.

Dans les mois d'Octobre et Novembre, le malade se sent de nouveau plus faible. Il tousse davantage, mais sans cracher. Au niveau du sommet gauche on peut entendre quelques petits râles fins

Dans le courant de Décembre, l'état des forces décline, puis tombe nettement. Les températures vespérales montent jusqu'à 38. Au niveau du sommet gauche, diminution très prononcée du murmure vésiculaire, et au-dessus, râles sonores.

Le 28 Décembre.

Hémoglobine..... 70

Poids spécifique du sang. 1050

Globules rouges... 3.500.000

Globules blancs... 6.000

Les préparations colorées ne montrent que quelques anomalies, à savoir : quelques globules rouges sont singulièrement pâles, les granulations des leucocytes polynucléaires qui sont très petits, sont rares, le protoplasma ne contient généralement pas de noyau.

Année 1908.-- En janvier, le processus pulmonaire s'accroît. Les températures vespérales montent jusqu'à 39 ; le malade décline rapidement. Dans les crachats on trouve des bacilles de Koch.

16 Janvier : Hémoglobine : 72. Poids spécifique du sang : 1050

26 Janvier : mort.

Diagnostic anatomo-pathologique. — (Prof. GÉNERSICH).

Tuberculose péribronchique — Tuberculose fibro-caséuse des poumons, avec caverne de la grosseur du poing du côté gauche. — Tuberculose diffuse chronique du péritoine. — Adhérences au niveau des poumons et des intestins. — Anémie per

nieuse - Hémochromatose au niveau de la rate, du foie, des reins et du myocarde.- La moelle du fémur droit est rouge.

Recherches histologiques.— Sur des préparations par étalement, provenant de la rate, la grosseur et les différences d'intensité de coloration des globules rouges sont frappantes. On peut trouver aussi, disséminées, quelques globules rouges nucléés, et quelques mégalo blasts, plus nombreux que les normoblastes. On ne trouve ni globules rouges à granulations basophiles, ni globules rouges à granulations neutrophiles.

Les caractères normaux des globules rouges se retrouvent dans le sang des artères et dans les coupes des organes.

La moelle osseuse contient, à la vérité, des cellules graisseuses, mais s'est transformée, pour la plus grande part, en moelle rouge. Sa fine texture, dont la consistance rappelle celle de la gélatine, est complètement remplie des éléments figurés du sang déjà mentionnés dans la description des préparations par étalement. Naturellement, on trouve ici un plus grand nombre de globules rouges à noyaux que dans les coupes des organes.

Dans ces organes (rate, foie, reins), on trouve des tubercules miliaires en petit nombre et disséminés, le foie présente une infiltration graisseuse prononcée. En outre, on trouve dans les cellules hépatiques, en quantité variable et présentant des dimensions variables, des corpuscules bruns jaunâtres. C'est dans la rate que ces granulations existent en plus grande quantité; elles présentent la réaction ferrugineuse avec l'acide chlorhydrique et le ferro-cyanure de potassium. Elles dérivent donc des pigments sanguins. Ce qui correspond complètement à ce que l'on observe dans l'anémie pernicieuse.

Résumé : la constitution microscopique aussi bien du sang des organes, que de la moelle osseuse, correspond entièrement aux altérations pathologiques observées dans l'anémie pernicieuse.

Il ne fait pas de doute, grâce aux constatations anatomo-pathologique, et malgré les renseignements

insignifiants de l'observation clinique, que la tuberculose fibro-caséuse des poumons a précédé l'apparition de l'anémie pernicieuse. Celle-ci a d'ailleurs subi des variations, et il est curieux de noter que le taux de globules rouges après être tombé à 1.200.000 s'est relevé progressivement jusqu'à 3.500.000. Néanmoins, il y eu tout au moins dans les premières périodes de la maladie une réaction myéloïde caractérisée par des globules rouges à noyaux. Il n'est pas fait mention des myélocytes. Il n'y a aucune recherche sur la résistance globulaire, ni sur les hémolysines. Par contre, histologiquement l'on signale dans les cellules hépatiques et dans la rate, l'existence de pigment ferrugineux.

Dieballa publié dans ce même travail un second cas d'anémie pernicieuse qui aurait guéri, et plusieurs années après le malade mourut de tuberculose. Ce fait ne rentre pas dans l'étude que nous avons en vue ici. C'est pourquoi nous l'éliminons.

OBSERVATION X

LANDOUZY. (Presse Médicale, 12 Octobre 1910)

Il s'agit d'un domestique de 38 ans, atteint de phtisie pulmonaire à la période de ramollissement.

Dès le premier examen, l'attention fut attirée :

1° Par la pâleur subictérique très prononcée des téguments, avec une sorte d'empâtement des traits qui indiquait une anémie profonde et rappelait le faciès des anémies pernicieuses ;

2° Par un léger subictère conjonctival et par la teinte foncée acajou des urines qui faisaient penser à un ictère hémaphérique. Le foie débordait de deux travers de doigt; la rate était grosse.

Immédiatement, le diagnostic d'anémie et subictère urobilinurique, par fragilité globulaire, autrement dit, d'état hémolytique avec anémie et ictère, vint à l'esprit.

Les recherches hématologiques confirmèrent l'impression clinique; elles montrèrent une diminution de la résistance globulaire ($H^1=0,54$) et de nombreuses hématies granuleuses ($= 25 \%$); réaction myéloïde intense (35% d'hématies nucléées). Le sérum du malade ne dissolvait, ni les globules rouges d'un homme normal, ni ses propres hématies. Donc, absence d'isolysine et d'autolysine.

L'anémie était au maximum :

Globules rouges = 1.050.000.

Hémoglobine = 10 %.

L'ictère au minimum.

Après une période d'aggravation de la tuberculose pulmonaire et du syndrome anémique, on vit, sous l'influence du traitement, en particulier, du protoxalate de fer, les signes généraux de la toxo-infection bacillaire et l'anémie subictérique régresser parallèlement. En même temps que la fragilité globulaire disparaissait, les lésions pulmonaires semblaient s'immobiliser.

Il s'agit d'un tuberculeux ramolli dont l'évolution de la tuberculose a été parallèle à celle du syndrome anémique. A ce syndrome anémique se surajoutait du subictère conjonctival et des urines urobilinuriques, si bien que cette observation d'anémie plastique avec diminution très notable de la résistance globulaire peut être considérée comme un cas mixte établissant des relations entre les ictères né-molytiques et l'anémie pernicieuse.

OBSERVATION XI

MACAIGNE ET PASTEUR, VALLÉRY-RADOT

In Gazette des Hospitaux, 22 Juin 1911

.... Il s'agit d'un tuberculeux, âgé de 35 ans, avec ramolissement des sommets de tuberculose à marche rapide. Le malade ne présente pas de subictère. Sa rate est perceptible sur deux travers de doigt.

Pratiquant systématiquement la recherche d'une hémolysine dans le sérum de nos malades, nous avons décélé chez lui la présence constante d'une isolysine et d'une autolysine.

Le sérum, après formation du caillot apparaissait laqué. En ajoutant à vingt gouttes de sérum, une goutte d'hématie déplasmatisées d'un sujet sain, l'hémolyse se produisait d'emblée, intense, à la température du laboratoire.

Après chauffage à 56 degrés, l'hémolyse ne se produisait pas. Mais le sérum réactivé après le chauffage hémolysait.

Ces diverses épreuves prouvaient l'existence d'une *isolysine* dans le sérum.

Le sérum de notre malade avait également une action hémolysante très nette sur ses propres hématies déplasmatisées (*autolysine*).

La résistance globulaire recherchée par le procédé des hématies déplasmatisées, était normale.

L'hémolyse débutait à 0,40 avec une solution de Na Cl. à 9 pour 1000.

Les hématies étaient au nombre de 2.824.000.

Une hématie nucléée pour 200 hématies. Pas d'hématies granuleuses.

On comptait 6.900 leucocytes avec un pourcentage de :

89 polynucléaires neutrophiles ;

7 grands mononucléaires ;

4 myélocytes.

Cette observation que nous n'avons pas trouvée publiée ailleurs « in extenso », est surtout intéressante par la constatation d'autolysines et d'isolysines.

OBSERVATION XII

NOEL FIÉSSINGER. — *La forme anémique de la granulée*
« In Archives des Maladies du Cœur, des Vaisseaux et du Sang »
Septembre 1913

Il s'agit d'une femme de 44 ans. Cette malade ne présentait aucun antécédent intéressant à signaler.

En juin 1912 surviennent des malaises: céphalée, vertiges, asthénie, courbature. En juillet, elle présente déjà une anémie intense avec œdèmes des membres inférieurs. Il existe de la toux et un amaigrissement rapide. L'examen fait découvrir une légère diminution de la sonorité et du murmure respiratoire au sommet droit. Elle quitte l'hôpital pour dix semaines. Nous la voyons en Septembre. L'anémie est profonde. Les téguments blafards et les muqueuses très décolorées traduisent une déglobulisation intense. La malade se plaint de fatigue et de douleurs épigastriques survenues les jours précédents. L'examen fait constater un gros foie douloureux, une rate perceptible à la percussion. Aux poumons, une respiration diminuée au sommet droit avec submatité, à la percussion, des signes d'épanchement minime à la base droite, et une respiration un peu rude au sommet gauche.

La température oscillait autour de 39 degrés.

Pendant les quinze jours, durant lesquels cette malade a été suivie, on a vu s'accroître son anémie, ses œdèmes et sa

notions : les caractères de l'anémie d'une part et la valeur étiologique de cette anémie de l'autre.

L'anémie observée s'est présentée avec tous les caractères de l'anémie pernicieuse progressive ; la pâleur considérable de la malade, l'abondance des œdèmes, la progression rapide du syndrome sans cause hémorragique, l'intensité de la déglobulisation qui tombe de 2.120.000 à 1.750.000 en quatre jours. Tous les caractères suffisent pour affirmer la nature pernicieuse de l'anémie. Mais l'examen du sang ne montre aucune trace de cellules de rénovation médullaire, il s'agit d'une anémie pernicieuse du groupe aplastique. Par contre, à l'autopsie, on est frappé de trouver la moelle osseuse en pleine activité réparatrice. Il y a réaction médullaire anatomiquement, mais non hématologiquement.

Le second point qui doit fixer l'attention est la nature étiologique de cette anémie, qui a eu pour point de départ, une granulie.

ETIOLOGIE

La subordination de l'anémie pernicieuse à la tuberculose ne nous semble faire aucun doute dans les observations que nous avons rapportées plus haut. En effet si la succession de deux états morbidés n'a pas une valeur absolue pour établir entre eux un rapport certain de causalité, il n'en est pas moins vrai que dans l'espèce on doit toujours être impressionné par ce fait, que c'est lors d'une période d'accentuation de la tuberculose que l'anémie pernicieuse s'est installée.

A cet égard nous rappellerons que nos observations peuvent se grouper en deux catégories bien distinctes. Dans la première, rentrent les cas où un processus de tuberculose pulmonaire subaigu ou chronique ayant déterminé des lésions ulcéro ou fibro-caséuses, s'est compliqué secondairement d'anémie pernicieuse. Presque toujours les lésions étaient très notables au niveau des poumons. Cependant dans les cas de MM. P. Courmont et Dufour, les altérations pulmonaires étaient très discrètes et ce qui prédomi-

nait c'était une tuberculose ganglionnaire cervicale suppurée.

Notre observation rentre dans cette première catégorie. Il s'agissait effectivement d'un sujet porteur d'une tuberculose pulmonaire localisée au poumon droit.

Dans le deuxième groupe dont plusieurs observations ont été fournies par Ribadeau-Dumas et Poisot, par Labbé et Agasse-Lafont, par Fieissinger, nous nous trouvons en présence de granulies plus ou moins manifestés. Des petits foyers caséeux d'où est partie la pullulation bacillaire qui a produit la granulie étaient restés cliniquement absolument latents. Or il y a ceci de remarquable, que c'est précisément dans les jours qui suivirent le début probable de la granulie que s'installèrent les phénomènes cliniques et hématologiques caractéristiques de l'anémie pernicieuse. Au lieu d'observer comme cela est si fréquent dans la granulie, un état cyanique du visage, des lèvres et des extrémités digitales, on remarque surtout une pâleur progressivement croissante, le nombre des globules rouges s'abaissait considérablement de plus en plus. Dès lors, Noël Fieissinger était bien en droit d'individualiser comme il l'a fait dans un travail récent la forme anémique de la granulie.

Il est des cas où l'apparition de l'anémie pernicieuse a pu être favorisée par l'existence de troubles digestifs antérieurs ou d'infections antécédentes telles que le paludisme ou la dysenterie que l'on retrouve notamment dans l'observation de L. Tixier.

Au point de vue de l'âge où du sexe on ne saurait

admettre aucune donnée étiocogique particulière puisque dans nos observations figurent des exemples d'hommes, de femmes, d'enfants, d'adultes et de sujets âgés.

Cette étiologie ne revêt donc rien de bien intéressant à signaler à part les deux groupements que nous avons indiqués.

ETUDE CLINIQUE ET HÉMATOLOGIQUE

Il nous paraît inutile d'insister sur la symptomatologie de l'anémie pernicieuse des tuberculeux. En effet le tableau clinique est à bien des égards identique à celui que réalisent les anémies pernicieuses protopathiques ou de causes variées. Ce qui domine c'est dans tous les cas, une décoloration très prononcée des téguments, une pâleur progressive du visage, bien différente du teint jaune paille des cancéreux. C'est véritablement, dans la plupart des cas, une pâleur cadavérique. Les muqueuses à leur tour sont complètement décolorées, et ce syndrome anémique s'accompagne dans un certain nombre de cas de souffles cardio-vasculaires plus ou moins nets.

L'état général subit rapidement le contre-coup de la déglobulisation progressive. L'asthénie s'installe et s'accroît de jour en jour. Les forces disparaissent. Le cœur s'accélère. Même en l'absence de toute réaction thermique élevée, il existe enfin une dyspnée plus ou moins marquée.

Dans quelques cas, des œdèmes cachectiques apparaissent et se développent aux membres inférieurs. Les urines sont relativement rares. On a pu noter à l'examen somatique quelques modifications de volume de la rate ; et d'autres part des douleurs articulaires et dans la continuité des membres, le long des os longs ont pu être interprétées comme témoignant de modifications importantes dans l'état de la moëlle osseuse.

Ce syndrome d'anémie pernicieuse a une durée relativement courte dans la plupart des cas. Bien entendu, son évolution est rapidement fatale, quand il a été déclenché par l'apparition d'une granulie. Mais même lorsqu'il survient dans le cours d'une tuberculose chronique (et le plus souvent à l'occasion d'une poussée aiguë intercurrente) il ne dépasse pas une durée de quelques mois.

Ainsi donc, de par le seul examen clinique, il n'y a pas de différences manifestes à établir entre l'anémie pernicieuse des tuberculeux et les autres anémies. C'est l'enquête étiologique, c'est l'examen approfondi de l'appareil respiratoire, du système ganglionnaire, et des os et articulations, qui permettent d'affirmer que la tuberculose était antérieure à l'anémie, et a pu jouer un rôle prépondérant, sinon exclusif dans son éclosion.

Les données tirées de l'examen du sang permettent des constatations assez intéressantes.

D'une manière générale l'anémie se traduit par une diminution très notable du nombre des globules rouges. Il est cependant des observations où les

chiffres paraissent relativement élevés. C'est ainsi que dans le cas de MM. Weil, Gardère et Dufourt, il y avait 3.500.000 globules rouges ; mais en deux mois il y eut une déglobulisation de plus de 1.350.000. Fréquemment les premières numérations ont montré un chiffre de globules rouges voisin de 1,500.000 et il y a ceci de notable, qu'au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, le taux s'abaisse progressivement. Dans notre observation, en un mois le chiffre tomba de 1.147.000 à 837.000, dans celle de Léon Tixier, de 1.740.000 à 750.000. Dans le cas de MM. Paul Courmont et Dufourt, en six mois l'anémie aboutit à une déglobulisation extrêmement profonde qui fit tomber le chiffre des globules de 1.863.000 à 434.000. Il est quelques observations où une seule numération pratiquée a révélé une déglobulisation intense. Elle s'exprime dans le cas de MM. Pater et Rivet par 488.250 et dans celui de MM. Labbé et Agasse-Lafont par 330.000.

Certains auteurs attachent encore beaucoup d'importance dans le diagnostic de la nature essentielle ou secondaire d'une anémie pernicieuse à l'état de la valeur globulaire et ils admettent qu'une valeur globulaire au dessus de la normale signifie l'origine protopathique de la maladie, tandis qu'une valeur globulaire diminuée serait le propre des anémies pernicieuses symptomatiques.

Une telle manière de voir n'est pas absolument fondée et on connaît désormais un bon nombre d'exemples où la règle précédente ne trouve pas sa confirmation. Si nous nous en tenons aux constatations

faites dans l'anémie pernicieuse des tuberculeux, nous voyons effectivement que tous les types de valeur globulaire peuvent se rencontrer. La valeur globulaire était notablement abaissée dans notre cas et dans celui de MM. Pater et Rivet. Par contre elle se trouvait considérablement augmentée dans celui de MM. Paul Courmont et Dufourt (1,85) et dans celui de MM. Labbé et Agasse-Lafont (1.85). C'est dire que nous trouvons dans le cas particulier de l'anémie pernicieuse des tuberculeux un argument important pour contester la valeur séméiologique concédée à tort à l'étude de la valeur globulaire.

Il n'est pas mentionné dans toutes les observations s'il existe des modifications morphologiques des globules rouges. Cependant dans quelques unes d'entre elles il est indiqué de l'anisoïtose plus ou moins marquée. Cette inégalité de taille des globules rouges va souvent de paire avec des variations considérables dans la forme. Cette poïkilocytose se traduisait en effet par des globules en raquettes, en poire ou en haltères. La polychromatophilie existe généralement aussi dans ces cas-là. Mais si l'on examine avec soin les observations où de telles constatations ont été pratiquées on reconnaît qu'il s'agit de cas où la formule leucocytaire comporte la présence de myélocytes et d'hématies nucléées, bref, les cas d'anémie pernicieuse orthopastique ou métaplastique,

Le nombre global des leucocytes varie selon les observations. Dans notre cas la leucopénie était manifeste puisqu'elle se jugeait par 3.000 globules blancs. Il en était de même dans les observations de

Ribadeau-Dumas et Poiset, de Labbé et Agasse-Lafont, de Dieballe. Par contre il n'y a pas de grandes modifications à signaler dans la plupart des autres observations. Aussi ne peut-on tirer aucune indication précise de cette numération pour le diagnostic.

L'équilibre leucocytaire montre d'une manière générale, à part les observations de Friessinger et de Macaigne et Pasteur-Vallery-Radot, une diminution plus ou moins accusée des polymorphes neutrophiles et une légère augmentation des éléments mononucléés. Mais rien dans cette formule n'est jusqu'ici caractéristique.

On doit attribuer beaucoup plus de valeur à la présence d'éléments anormaux tels que les myélocytes et les globules rouges nucléés. Leur présence traduit d'une manière certaine un processus de réaction de la moëlle osseuse et permet de poser le diagnostic d'anémie pernicleuse du type erythroplastique ou metaplastique suivant que l'on trouve des normoblastes ou au contraire des mégalo blastes et des variations plus ou moins marquées dans le diamètre et la forme des globules rouges ordinaires. Il nous apparaît qu'à cet égard nos observations réalisent le plus souvent le type de l'anémie pernicleuse avec réaction médullaire. Il en était ainsi notamment dans notre cas, et dans ceux de Ribadeau-Dumas et Poiset, Labbé et Agasse-Lafont, Dieballe, Lendonzy. Il est d'autres observations où myélocytes et globules rouges à noyaux font totalement défaut et dès lors on serait tenté de porter le diagnostic d'anémie pernicleuse aplastique. Parfois cependant, même avec une

formule sanguine semblable, l'anatomie pathologique a révélé la reviviscence de la moëlle osseuse (Fiesinger).

Les hématies granuleuses n'ont été recherchées que dans quelques observations.

Nous aurons soin d'insister dans le chapitre pathogénique sur l'importance de premier plan qu'il y a lieu d'attribuer à la mise en lumière d'une diminution de la résistance globulaire et à la constatation de propriétés hémolytiques du sérum.

Il y a déjà une dizaine d'années, certains auteurs, notamment en France MM. Bard et Veyrassat avaient insisté sur les phénomènes hémolytiques associés à l'anémie pernicieuse, mais leur procédé d'appréciation de la résistance globulaire prêtait à la critique. D'autre part ils considéraient la diminution de la résistance globulaire simplement comme un symptôme et nullement comme le stigmate hématologique de la maladie. La mesure de la résistance globulaire par le procédé très sensible de MM. Vaquez et Ribierre modifié par MM. Chauffard et Rendu ou selon la technique de MM. Vidal-Abrami et Brûlé, donne des résultats beaucoup plus précis que ceux obtenus par les anciennes méthodes. La fragilité globulaire a été retrouvée à maintes reprises dans les anémies pernicieuses sans ictère ou avec subictère très modéré. Les observations d'Ehni et Alexeieff, de Troisier sont très probantes à cet égard. Mais il faut bien reconnaître qu'en règle générale, comme dit Brûlé, l'hyporesistance fait défaut ; quelquefois même l'hémolyse est retardée, Mais comme le disent MM.

Guillain et Troisier dans leur remarquable rapport sur les hémolysines, cette hyperrésistance est peut-être explicable par la destruction de certains globules et l'intégrité des globules les plus résistants, ce qui laisse supposer encore l'intervention d'un processus hémolytique.

Dans un certain nombre de cas, ce n'est plus une fragilité globulaire particulière mais bien un pouvoir hémolytique spécial du sérum que l'on observe. MM. Chauffard et Troissier ont surtout attiré l'attention sur des faits de cette nature qu'avaient déjà entrevus MM. Camus et Pagniez, et dans sa thèse M. Troisier rapporte toute une série d'observations très intéressantes où le syndrome anémique s'accompagnait de la présence d'une isolysine active dans le sérum. Ainsi dans les anémies pernicieuses, en général, la destruction globulaire peut avoir lieu suivant deux mécanismes que d'ailleurs on ne peut complètement dissocier. Il paraît bien démontré en effet que les hématies fragiles sont des hématies sensibilisées sur lesquelles les hémolysines se sont fixées.

En ce qui concerne plus particulièrement les anémies pernicieuses des tuberculeux que nous avons spécialement en vue ici, peut-on mettre en évidence des phénomènes hémolytiques? La littérature médicale est actuellement peu riche en faits de ce genre et il n'y a pas lieu de retenir les observations très intéressantes par ailleurs de MM. Malassez, Hayem, Kelling, Leussbach, Grawitz, Pater et Rivet, Ribadeau-Dumas et Poisot, L. Tixier, Dieballa, Fiessinger, car elles ne mentionnent pas les recherches de

la fragilité globulaire et des hémolysines ; il est regrettable que dans leur cas très complètement étudié à beaucoup de points de vue, MM. Paul Courmont et Dufourt aient également négligé ces recherches.

Pour apporter dans le débat tous les éléments d'information nécessaires, nous signalerons que MM. Labbé et Agasse-Lafont ont constaté au cours d'une anémie pernicieuse chez un tuberculeux une augmentation considérable de la résistance globulaire. L'hémolyse débutait dans une solution de chlorure de sodium à 0.42 pour 100 ; elle n'était totale que dans une solution à 0.24. De tels chiffres sont absolument exceptionnels, même au cours des affections qui accroissent le plus la résistance globulaire comme les ictères par rétention.

Mais il existe plusieurs exemples d'anémies pernicieuses tuberculeuses où les stigmates hématologiques de la destruction globulaire ont pu être relevés.

En octobre 1910, MM. Landouzy, Gougerot et Sallien ont les premiers attiré l'attention sur ce point dans une communication à l'Académie de Médecine. Leur malade, atteint de phtisie pulmonaire à la période de ramollissement, présentait un syndrome d'anémie pernicieuse dont témoignaient une pâleur subictérique des téguments, des urines urobilinuriques, une hypertrophie légère du foie et de la rate, une diminution très notable des globules rouges (1.050.000), une réaction myéloïde intense. Son sérum sanguin ne possédait aucune propriété hémolytique, mais la fragilité globulaire était indiquée par le début de l'hémolyse dans une solution de

chlorure de sodium à 0 gr. 54 pour 100. MM. Landouzy, Gougerot et Salin font remarquer qu'il y eut une évolution parallèle du syndrome hémolytique et de la toxi-infection bacillaire. « Après une période d'aggravation de la tuberculose pulmonaire et du syndrome anémique, on vit sous l'influence du traitement, en particulier du protoxalate de fer, les signes généraux de la toxi-infection bacillaire et de l'anémie subictérique, régresser parallèlement. En même temps que la fragilité globulaire disparaissait, les lésions pulmonaires semblaient s'immobiliser. »

Des deux cas d'anémie grave où MM. Macaigne et Pasteur-Vallery-Radot ont noté la présence d'autolysines, l'un se rapporte à un tuberculeux avéré et présente avec le nôtre certaines analogies. Il s'agissait d'un homme de trente cinq ans frappé d'une tuberculose à marche rapide avec ramollissement des sommets. L'anémie se jugeait par un abaissement du nombre des globules rouges à 2.824.000 ; du fait de la réaction de la moelle osseuse, on comptait 4 myélocytes neutrophiles par 100 leucocytes et une hématie nucléée pour 200 hématies. L'hémolyse était normale puisqu'elle débutait dans une solution de chlorure de sodium à 0.44 pour 100. Mais le sérum sanguin était laqué et jouissait d'un pouvoir isolytique et autolytique des plus manifestes.

Dans l'observation de MM. Weil, Gardère et Dufourt on observait une fragilité globulaire légère avec début de l'hémolyse dans une solution de chlorure de sodium à 0.50 pour 100 et surtout des autolysines.

Il est à souhaiter que désormais les observations

d'anémies pernicieuses comportent cette recherche, à nos yeux indispensable, de la fragilité globulaire et du pouvoir hémolytique du sérum. Car nous verrons que ce sont ces constatations qui servent en grande partie de base à la conception pathogénique de l'anémie pernicieuse en général et de celle des tuberculeux en particulier.

Chez notre malade la résistance globulaire était un peu diminuée, mais surtout son sérum jouissait de propriétés hémolytiques très fortes, non seulement vis à vis des globules étrangers, mais vis à vis de ses propres globules. Il renfermait donc une isolysine et une autolysine sur l'existence desquelles aucun doute ne pouvait exister en raison des investigations multiples qui furent pratiquées.

On ne saurait trop apporter de soins dans la mise en lumière des isolynes et autolysines. Nous croyons devoir insister sur ce point. Le sérum recueilli aseptiquement et soigneusement centrifugé sera mis en contact avec les globules lavés soit à la température du laboratoire, soit à l'étuve à 37 degrés. Pour être valable, l'hémolyse devra se produire, non pas au bout de 24 heures, mais bien de 2 heures au maximum et présenter une intensité très nette. D'autre part il sera indispensable de pratiquer certaines épreuves complémentaires telles que l'inactivation du sérum par chauffage à 56 degrés et la réactivation par l'adjonction de sérum frais à lui seul non hémolytique. Avec une telle rigueur d'expérimentation on sera à l'abri de causes d'erreurs grossières. Probablement faut-il chercher dans des détails techniques la raison

des divergences qui séparent les auteurs sur la fréquence des hémolysines.

Signalons en passant que chez la plupart des tuberculeux on retrouverait des isolysines, au dire de Crile, Bütler et Mettford. Weinberg et Mello, Upcott, etc. Il y aurait lieu de vérifier attentivement ce fait. Dans des recherches restées jusqu'ici inédites, Chailier conteste cette fréquence des isolysines qui ne serait pas supérieure au taux de 1/10, si l'on suit exactement la technique indiquée plus haut.

D'autre part dans un travail tout récent, MM. L. Bernard et A. Cain ont montré que la résistance globulaire chez les tuberculeux n'était pas diminuée et que parfois même elle était augmentée dans des formes avec anémie accentuée ; ces mêmes auteurs, recherchant les hémolysines dans le sang des tuberculeux sont arrivés à des résultats négatifs dans 80 cas.

Au surplus l'absence de fragilité globulaire et d'hémolysines dans le sérum ne signifie nullement qu'il n'y ait aucun processus de destruction globulaire. Celle-ci peut s'effectuer dans certains organes, tels que la rate, ainsi que nous aurons l'occasion de le signaler, chez tous les tuberculeux, sans que l'on relève les stigmates hématologiques, mais seulement chimiques de l'hémolyse.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Nous ne voulons pas revenir dans ce chapitre sur les données anatomo-pathologiques communes à toutes les anémies pernicieuses. Aussi nous paraît-il inutile d'insister sur les altérations gastro-intestinales et hépatiques bien connues, particulièrement depuis les recherches lyonnaises de M. Bret et de M. Cade. Nous désirons plutôt attirer l'attention sur les faits qui seront aptés à être utilisés dans la discussion pathogénique.

Il nous suffira donc de signaler que l'état de la moëlle osseuse varie beaucoup suivant que l'on a affaire à une anémie du type aplastique ou du type orthoplastique. Dans le premier cas la moëlle des grands os est absolument ferme et grasseuse ; dans le second cas elle a souvent repris sa coloration rouge qui la caractérise à l'état fœtal, et l'examen microscopique permet de déceler non seulement dans la moëlle sternale et costale, mais aussi dans la moëlle des os longs les figures caractéristiques de la rénovation médullaire.

Ce qui nous paraît essentiel, c'est la recherche du pigment ferrugineux dans les divers organes.

A cet egard il y a lieu de pratiquer : 1° la recherche macroscopique ; 2° le dosage du fer, 3° les recherches microscopiques.

Pour les recherches macroscopiques du fer, on prélève des fragments de divers organes et en particulier de la rate, du foie, des reins, du pancréas, du corps thyroïde, de la moëlle osseuse et on les plonge extemporanément dans une solution de ferrocyanure de potassium à 3 pour 100 à laquelle on ajoute quelques gouttes d'acide chlorhydrique. La réaction est positive lorsqu'apparaît une teinte bleue plus ou moins vive dans les organes en question. Dans notre cas, la rate devint nettement bleue en quelques secondes ; le foie prit rapidement une teinte bleutée, mais moins foncée que celle de la rate et le rein se teignit d'une manière douteuse.

Quant au dosage du fer dans les organes, il doit être pratiqué suivant le procédé de Lapique modifié par Boulud, sur la totalité de l'organe. Notre cas est le seul où dans une anémie pernicieuse chez un tuberculeux, le dosage ait été effectué. Il a établi l'augmentation importante de la teneur de la rate en fer et une augmentation assez notable dans le foie.

Pour la recherche microscopique du fer, les pièces ayant été fixées de préférence dans le Telly et coupées ensuite à la paraffine, sont misés dans une solution de ferro-cyanure de potassium à 3 pour 100 acidulée par l'acide chlorhydrique. Au bout de 5 à 15 minutes, la préparation est lavée avec une eau très

pure non ferrugineuse, puis colorée soit à l'hématéine-éosine, soit simplement à l'éosine. On peut ainsi apercevoir à la fois les altérations structurales et la surcharge ferrique. Dans ces conditions le fer pigmentaire apparait soit sous forme d'assez gros grains, soit sous forme d'une teinte uniforme d'assez grande étendue qui dans les trois cas est de couleur bleu de Prusse.

C'est là ce qui caractérise la sidérose viscerale. Elle est d'ailleurs représentée, en dehors de toute coloration par ce que l'on appelle le pigment ocre. La plupart des auteurs qui ont publié des observations d'anémies pernicieuses des tuberculeux, n'ont pas signalé l'existence ou l'absence de ce pigment ferrugineux. Nous devons faire exception pour le cas de Pater et Rivet où il existait de la sidérose splénique, le cas de Labbé et Agasse-Lafont qui ont reconnu le pigment ocre dans les travées de la pulpe splénique, celui de L. Tixier où ce pigment ocre infiltrait beaucoup de cellules hépatiques et les macrophages de la rate, celui enfin de Dieballa où la sidérose fut constatée dans la rate, le foie, et aussi mais en moindre proportion dans les reins et le myocarde.

Mais aucune observation n'est aussi complète que la nôtre dans cet ordre de recherches. C'est ainsi qu'au niveau de la moëlle osseuse il existait une surcharge relativement faible. Au contraire, au niveau du foie la réaction du bleu de Prusse fut extrêmement accusée. Elle se présente surtout sous forme de grains plus ou moins fins qui infiltrent de préférence la partie périnucléaire des cellules. Dans quelques cellu-

les conjonctives on a pu noter cette même surcharge, et on a pu relever dans les veines des grains assez abondants dont la présence nous permettra d'admettre leur transport de la rate au foie par la voie circulatoire. Nous rappellerons ainsi que dans le foie existait un pigment ocre qui n'avait pas subi la coloration bleu de Prusse. Mais c'est surtout au niveau de la rate que les dépôts ferrugineux sont importants.

C'est particulièrement dans la région pulpaire qu'on les observe, et ils existent, soit à l'état de gros amas dont la présence intra-cellulaire est difficile à affirmer, soit dans des cellules de la pulpe. Dans les reins, le cœur et les autres viscères la surcharge ferrugineuse était insignifiante.

Il apparaît en définitive que la lésion véritablement primordiale, celle que l'on doit chercher à expliquer consiste dans la production pathologique d'un pigment ferrugineux décélable par la réaction dite du bleu de Prusse. C'est là ce qui va dominer les considérations pathogéniques qui nous restent maintenant à développer.

PATHOGÉNIE

Les anémies du type pernicieux relèvent des causes les plus diverses, mais le mécanisme de leur production reste encore entouré d'obscurité. Si la conception classique de l'anhématopoièse basée sur des examens hématologiques et surtout anatomo-pathologiques précis conserve toute sa valeur, elle ne saurait s'appliquer à la plupart des cas. Actuellement les observations se multiplient, qui mettent en lumière le rôle primordial de l'hémolyse.

Nous pensons que dans l'anémie pernicieuse des tuberculeux c'est surtout un processus d'hémolyse qui est en cause et il nous paraît possible d'établir cette conception à l'aide de plusieurs séries d'arguments :

I. — Tout d'abord on doit attacher une importance de premier plan aux constatations hématologiques, et quand on a mis en évidence une fragilité globulaire manifeste ou la présence d'antolysmes dans le sérum, il ne saurait y avoir aucun doute sur l'existence d'une destruction globulaire. L'intensité même

de cette destruction globulaire se traduit par le chiffre plus ou moins élevé de la solution initiale dans laquelle débute l'hémolyse ou par l'intensité de la coloration rouge due à l'hémolyse des globules du malade ou de globules étrangers par son propre sérum. Or plusieurs des observations que nous rapportons permettent précisément d'affirmer l'existence d'une destruction globulaire; puisque dans notre cas, dans celui de Landouzy, Gougerot et Salin, de Weil, Gardère et Dufourt, de Labbé et Agasse-Lafont, de Macaigne et Pasteur-Vallery, Radot, il y a, soit une diminution de la résistance globulaire, soit un pouvoir hémolytique du sérum sanguin. Ces deux ordres de phénomènes peuvent ou bien exister simultanément ou bien être dissociés, mais ils sont au fond le résultat d'un mécanisme humoral identique. On peut évidemment objecter que la constatation de l'hémolysine dans le sérum sanguin ou la diminution de la résistance des globules rouges vis-à-vis de solution salées hypotoniques sont des phénomènes décelables *in vitro*, et que d'autre part le milieu sanguin ne se trouve jamais dans un état de concentration saline suffisamment basse pour réaliser les conditions expérimentales, et par suite pour que les globules rouges se détruisent avec une grande intensité. En fait cette objection ne pourrait porter, car il est un type normal qui a permis d'établir l'échelle de la résistance globulaire, et il est logique de penser qu'une modification du type en question, surtout dans le sens d'une diminution de la résistance, témoigne évidemment d'une fragilité globu-

laire plus grande et qui permettra la destruction du globule, soit dans le torrent circulatoire, soit plutôt dans certains organes tels que la rate. En effet on sait que les globules rouges normaux subissent un cycle évolutif qui les amène à se charger progressivement et de plus en plus en hémoglobine jusqu'à leur stade adulte ; puis au bout d'un certain temps ils vieillissent et se détruisent. Ce cycle évolutif n'est que de quelques semaines, trois semaines pour beaucoup d'auteurs. Or il est vraisemblable que la résistance du globule doit diminuer à mesure que s'accuse sa sénescence, et que, au contraire, plus un globule est jeune et nouvellement formé, plus il est résistant.

Ce n'est pas là une simple hypothèse et nous pouvons, à l'appui de cette conception, invoquer les faits constatés à propos des hématies granuleuses par MM. Chauffard et Fiessinger, et confirmées par Chalié. La première conception qu'avaient eue MM. Chauffard et Fiessinger des hématies granuleuses en les décrivant comme l'une des caractéristiques hématologiques des ictères hémolytiques, c'est qu'il s'agissait des globules rouges subissant le plus précocement la dissolution dans les milieux hypotoniques. Mais par la suite ils furent amenés à modifier cette conception et à reconnaître que les hématies granuleuses, loin de disparaître dans les milieux très hypotoniques, restaient souvent intactes jusqu'aux phases extrêmes de la destruction globulaire ; et, à la suite des données expérimentales, ils purent établir, et leurs conclusions ont été confirmées par

Cade et Chaliér, que les hématies granuleuses étaient en réalité des hématies très jeunes. C'est donc là un argument important pour soutenir que les globules rouges jeunes sont les plus résistants, et que précisément ils doivent avoir de plus en plus tendance à se fragiliser au fur et à mesure de leur vieillissement. Dès lors la fragilité globulaire constatée *in vitro*, a bien en fait une grande valeur et constitue sans conteste un témoin des processus de destruction globulaire qui se passent sans cesse dans l'organisme.

Pour apporter dans le débat tous les éléments d'information nécessaires, nous devons cependant signaler que dans un cas dû à MM. Labbé et Agasse-Lafont, la résistance globulaire se trouvait augmentée. Sans vouloir mettre en doute les constatations effectuées par ces auteurs dont la compétence hématologique est reconnue par tous, il nous sera permis de faire remarquer que l'hémolyse n'était totale que dans une solution à 0,24 pour 100. Or, habituellement, s'il peut y avoir des variations très grandes dans le début d'une hémolyse, ces variations sont défaut pour l'hémolyse totale qui presque toujours s'effectue au voisinage de 0,30. C'est là un fait qui cadre assez mal avec les résultats de MM. Labbé et Agasse-Lafont. Mais, même si nous acceptons cette augmentation de la résistance globulaire, rien ne prouve que dans leur cas il n'y avait pas eu des phénomènes hémolytiques. Ils n'ont pas recherché si le sérum sanguin renfermait des hémolysines et par suite leur observation ne peut servir d'appui contre la théorie hémolytique de l'anémie perni-

cieuse des tuberculeux. Et d'autres part les constatations anatomiques qu'ils ont faites, en mettant en évidence du pigment ocre dans la pulpe splénique, nous permettent d'affirmer qu'il y eut bien vraiment de l'hémolyse.

D'ailleurs, même s'il était démontré un jour qu'un syndrome d'anémie pernicieuse chez les tuberculeux puisse ne s'accompagner, ni d'une fragilité globulaire ni d'hémolysines libres dans le sérum sanguin, la preuve ne serait pas fournie qu'un processus hémolytique n'est pas à la base de l'anémie pernicieuse. En effet on conçoit très bien la possibilité d'une destruction globulaire s'effectuant seulement au niveau de certains organes sans qu'il y ait passage dans le torrent circulatoire des hémolysines formées au niveau de ces organes ; et il nous sera possible tout à l'heure d'établir ce fait en ce qui concerne la rate.

Au surplus, lorsqu'on constate dans le sang circulant des hématies granuleuses et surtout des globules rouges à noyaux et des myélocytes, la conception de l'anémie pernicieuse liée à l'anhématopoïèse doit être formellement rejetée. Seule une moelle osseuse active est capable, par la production exagérée des éléments en question, de les faire passer dans le torrent circulatoire. Il s'agit là de formes non évoluées vers leur stade adulte qu'elles ont toujours normalement dans le sang circulant, mais à côté il y a aussi production d'éléments normaux du sang. Si bien qu'en définitive la présence dans le sang d'une réaction myéloïde jointe à la constata-

tion nécropsique d'une moelle osseuse redevenue rouge, implique forcément que l'anémie est le fait d'une destruction globulaire. Or, dans la plupart des observations que nous avons rapportées, la réaction myéloïde existait.

II. — D'ailleurs on ne saurait douter de cette destruction globulaire que tend à contrebalancer l'effort de rénovation médullaire, lorsqu'on met en évidence dans certains organes et plus particulièrement dans la rate, dans le foie, le pancréas, le corps thyroïde, la moelle osseuse, etc., le pigment ferrugineux caractéristique, prenant la coloration du bleu de Prusse, lorsqu'on fait agir le ferrocyanure de potassium en présence d'une solution très diluée d'acide chlorhydrique. En effet le pigment en question n'existe pas à l'état normal. C'est un pigment pathologique dont on relève la présence dans tous les cas où il y avait une fragilité particulière des globules rouges, ou des hémolysines dans le sérum sanguin.

Ces deux ordres de faits n'ont pas que la valeur d'une simple concordance. Il y a véritablement entre eux un rapport de causalité et c'est le résultat de la destruction pathologique des globules rouges qui se traduit précisément par la sidérose viscérale.

On pourrait donner des preuves nombreuses du fait que nous avançons. Nous nous bornerons à signaler la suivante. Lorsqu'on produit un hématome traumatique, on voit, au bout de plusieurs jours, la masse sanguine, présenter des altérations complexes.

A la partie centrale vont se former des cristaux d'hématoïdine déjà décrits par Virchow et dont les relations avec le pigment biliaire, la bilirubine, sont désormais très nettement établies. Au contraire, à la partie périphérique du foyer sanguin, va se déposer du pigment ferrugineux qui présente toutes les caractéristiques du pigment ferrugineux que nous avons vu dans les viscères de sujets morts d'anémie pernicieuse. Dès lors, c'est bien la destruction globulaire qui laisse pour signature dans l'un et l'autre cas le pigment ferrugineux.

Ce fer pigmentaire doit être considéré comme un fer de surcharge. Il est bien différent du fer de réserve que seuls les dosages chimiques permettent de déceler et qui ne se colore jamais par les réactifs propres du fer. C'est que le fer de réserve dû, soit à l'alimentation, soit à la destruction normale des globules rouges usés, est à l'état de combinaison probablement albuminoïde. Il n'en est pas ainsi du fer de surcharge, résultat d'une hémolyse pathologique. Ainsi donc, la sidérose viscérale, à défaut des constatations biologiques (fragilité globulaire et hémolysines), suffit à affirmer qu'il y a eu dans l'organisme un processus de destruction globulaire.

III. — Il ne suffit pas d'avoir établi que l'anémie pernicieuse des tuberculeux est le fait d'une hémolyse. Il s'agit encore de savoir quel est le lieu de sa production.

1° Les constatations autopsiques, en révélant l'intensité de la sidérose dans certains viscères, doit

attirer spécialement notre attention sur eux et les faire considérer à priori comme étant le siège probable de l'hémolyse.

On peut cependant soutenir que la destruction globulaire s'effectue plus volontiers dans le torrent circulatoire, adoptant pour le cas particulier une théorie que MM. Widal, Abrami et Brûlé ont exposée à propos des ictères hémolytiques acquis. Mais on conçoit difficilement que si la destruction globulaire s'effectue de cette manière, il n'y ait pas d'hémoglobinhémie et d'autre part on devrait retrouver dans le sang du pigment ferrugineux. Sans doute, la présence d'hémolysines dans le sérum permet de penser que les globules sont sensibilisés dans le torrent circulatoire, mais c'est au niveau des viscères qu'ils se détruisent vraisemblablement.

Les viscères où l'on relève de la sidérose sont multiples, mais il en est un sur lequel, avant les recherches de MM. Roque, Chalié, Nové-Josserand, personne n'avait insisté, ou même que l'on avait laissé complètement dans l'oubli ; c'est la rate. Or les dosages chimiques de M. Boulud ont montré que c'est précisément dans la rate que le fer est en majeure quantité, et le microscope montre aussi dans la rate une surabondance de pigment ferrugineux. Il y a là un ensemble de faits qui militent considérablement en faveur du rôle primordial de la rate dans l'hémolyse pathologique telle que celle de l'anémie pernicieuse des tuberculeux.

2. A l'appui de cette conception on pourrait invoquer les expériences très intéressantes de MM. Gil-

bert et Chabrol. Ces auteurs ont vu *in vitro*, que l'extrait de rate est doué beaucoup plus que les extraits d'autres organes de propriétés hémolytiques. Ces propriétés hémolytiques ont été, il est vrai, contestées par MM. Widal Abrami et Brûlé. Toutefois dans un travail récent, MM. Achard, Foix et Salin adoptaient les conclusions de MM. Gilbert et Chabrol tout en contestant leur explication puisque pour eux il ne s'agit pas d'une sécrétion d'hémolysines par la rate, mais bien d'une action destructrice liée à des lipoïdes. M. Nolf dans des expériences très intéressantes a établi que le complexe hémolytique était produit pour l'un de ses éléments par la rate et pour l'autre par le foie.

Toutes les expériences, aussi intéressantes qu'elles soient, ne donnaient pas la preuve irréfutable de la destruction globulaire *in vivo* sous l'influence de l'activité splénique. Dans des expériences qui datent de plusieurs années, MM. Chalier et Charlet, étudiant comparativement la résistance globulaire dans le sang veineux général, le sang de l'artère splénique et le sang de la veine splénique, arrivèrent à cette conclusion que normalement et incontestablement la rate est un lieu de destruction des globules rouges.

Dès lors il est facile de comprendre qu'une suractivité splénique d'ordre pathologique puisse aboutir à une destruction globulaire massive. A la suite de multiples expériences dont certaines furent effectuées en collaboration avec MM. Roque et Nové-Josserand, M. Chalier a montré que sous l'influence d'injections

de toluylène-diamine à doses voulues on pouvait provoquer une hémoglobinhémie infiniment plus forte dans la veine splénique que dans l'artère correspondante. Dans d'autres expériences avec des doses infiniment plus faibles, il a déterminé seulement l'apparition de pigments biliaires, et cela en quantité marquée dans la veine splénique et infime ou nulle dans le reste de l'appareil circulatoire. Cette dernière série d'expériences, moins brutale que les précédentes, montre donc qu'il y a eu dissociation de l'hémoglobine qui a abouti à la libération du pigment biliaire tandis que le noyau ferrugineux est resté dans la rate.

L'expérimentation est donc d'accord avec les données chimiques et microscopiques pour mettre en valeur le rôle primordial sinon exclusif de la rate dans les phénomènes de l'hémolyse. Et nous comprenons sans peine que les dépôts ferrugineux pathologiques formés au niveau de la rate puissent ensuite par voie circulatoire gagner le foie. Aussi est-ce toujours la rate et le foie qui sont les organes les plus pigmentés. Quand à dire si la pigmentation des autres viscères est le fait de véritables embolies de pigments ferrugineux s'échappant du foie, ou résulte de la destruction de globules, déjà sensibilisés, dans les organes en question, c'est un point que nous laissons momentanément en suspens.

IV.— Mais sous quelles influences, au cours d'une tuberculose peut s'effectuer l'anémie pernicieuse ? L'hémolyse est-elle le fait du bacille de Koch et de

ses toxines, soit par une action directe, soit indirectement en exaltant les propriétés hémolytiques de certains organes ? Existe-t-il vraiment, normalement des autolysines neutralisées par des antiantolysines suivant la conception de Besredka ? L'intervention du bacille de Koch et de ses toxines se juge-t-elle par une rupture de cet équilibre hémolytique que conçoivent MM. Macaigne et Pasteur Vallery-Radot ?

Il est encore impossible de fournir une réponse précise à ces diverses questions. Le problème n'est pas résolu, mais du moins peut-on indiquer certaines de ses données.

Il est juste de signaler que la plupart des tuberculeux n'ont pas une anémie intense ; aussi ne doit-on pas attacher trop de valeur aux résultats expérimentaux de Romanelli qui obtient un syndrome hémolytique assez voisin de celui de l'anémie pernicieuse ; en inoculant à des animaux des bacilles de Koch.

En ce qui concerne la tuberculose, les constatations de Romanelli d'une part, de Ribaudi et Alfonso de l'autre, aboutissent à des résultats diamétralement opposés.

Le pouvoir hémolytique du bacille de Koch est diversement apprécié par les auteurs.

Tout récemment il a fait l'objet d'une étude très précise de MM. Dufourt et Gaté, dans le laboratoire du professeur Paul Courmont. Ces expérimentateurs ont utilisé, soit la poudre de bacilles de Koch broyés et secs, (dont Raubitscheck avait cru démontrer en 1908 l'action hémolytique) soit des cultures de bacilles tuberculeux sur pommes de terre glycerinées. Il s'agissait dans l'un et l'autre cas d'extraits alcooliques.

Dans ces conditions « le bacille de Koch paraît dénué in vitro de tout pouvoir hémolytique direct sur les globules d'homme, de mouton et de lapin qui ont été expérimentés tour à tour. »

MM. Landouzy, Gougerot et Salin écrivaient dernièrement : « Nos expériences réstées inédites arrivent aux mêmes résultats ».

Cependant en 1901 MM. J. Camus et Pagniez insistaient à la Société de Biologie, sur l'action destructive de l'éthéro-bacilline pour les globules rouges d'homme ou de lapin.

Des recherches de contrôle s'imposent donc. On connaît du reste les effets expérimentaux différents des extraits étherés, alcooliques, chloroformiques des bacilles de Koch. Cette variabilité d'action se poursuit peut-être sur le terrain de l'hémolyse.

Sinon, l'origine des hémolysines reste obscure. Et l'on doit se demander si le bacille de Koch n'agit pas seulement à la faveur des altérations viscérales qu'il détermine. On s'oriente de plus en plus à l'heure actuelle, vers la recherche d'hémolysines d'origine gastro-intestinales. Or depuis longtemps on est fixé sur les troubles sécrétoires de l'estomac et de l'intestin au cours de l'anémie pernicieuse, qu'elle qu'en soit l'étiologie ; on connaît bien aussi les altérations structurales de ces organes. D'autre part, et surtout depuis les travaux de MM. Bret et Cade, les perturbations de la structure du foie ne sauraient être tenues pour négligeables. Il est bien plausible de penser que les hémolysines ont parfois une origine digestive, mais c'est là une hypothèse qui attend sa confirmation.

En réalité, que les hémolysines, génératrices de l'anémie pernicieuse, soient ou non engendrées par le bacille de Koch, qu'elles résultent ou non des modifications fonctionnelles de certains viscères, sous l'influence de l'imprégnation bacillaire, il nous apparaît, d'après notre observation, que si elles peuvent peut-être concourir à la destruction dans le sang circulant, elles agissent certainement avec une élection manifeste au niveau de la rate qui, selon toutes probabilités, est leur lieu de formation.

En effet, il est un point que les constatations de MM. Roque, Chalié, et Nové-Josserand ont mis en évidence et dont l'importance ne saurait être méconnue : c'est que, dans la presque totalité des cas de tuberculose pulmonaire commune, il existe à un degré, tantôt atténué, tantôt au contraire très marqué, de la sidérose dans la rate et souvent exclusivement dans la rate. Quels que soient les résultats des expériences des auteurs sur les propriétés hémolytiques du bacille de Koch, ils ne peuvent prévaloir contre cette constatation anatomique, qui montre que tous les tuberculeux quels qu'ils soient font dans leur rate une destruction globulaire pathologique aboutissant à la formation du pigment ferrugineux. Si le mécanisme exact de cette hémolyse reste encore imprécis ce fait ne peut être contesté, et dès lors il nous apparaît que l'anémie pernicieuse des tuberculeux doit être considérée comme étant liée à une exaltation considérable du pouvoir hémolytique de la rate, pouvoir hémolytique qui, nous le répétons, est la règle chez le tuberculeux.

CONCLUSIONS

- I. — Dans l'étiologie des anémies pernicieuses symptomatiques, il faut réserver une place à la tuberculose.
- II. — Dans ces anémies pernicieuses tuberculeuses, le tableau clinique ne diffère en rien de celui des anémies hémorragiques en général. Au point de vue pématologique, il existe généralement une réaction myéloïde plus ou moins nette. Dans les cas où elles ont été recherchées, il existait, soit une diminution de résistance des globules rouges, soit des hémolysines dans le sérum sanguin.
- III. — Dans ces cas, l'intérêt des constatations anatomiques consiste surtout dans la surcharge considérable de plusieurs viscères, notamment de la rate et du foie, par un pigment ferrugineux pathologique donnant la réaction du bleu de Prusse.
- IV. — Ce pigment apparaît bien alors comme le résultat d'une hémolyse pathologique

qu'attestent d'autre part la fragilité globulaire et les hémolysines du sérum.

V. — Cette hémolyse s'effectue surtout dans la rate comme le démontrent les faits anatomiques et expérimentaux, mais elle peut être réalisée exceptionnellement dans d'autres organes. Or, chez tout tuberculeux la rate est légèrement sidérosique, et c'est à une accentuation considérable de son pouvoir de destruction globulaire que paraît dû le syndrome de l'anémie pernicieuse réalisé par certains tuberculeux.

VI. — Par quelle déterminisme la tuberculose provoque-t-elle les phénomènes d'hémolyse ? C'est un point sur lequel on ne peut encore conclure. Mais si l'on fait de la sidérose splénique l'équivalent d'un processus hémolytique, en dehors de ces cas d'anémie pernicieuse à sidérose splénique énorme avec fragilité globulaire et hémolysines dans le sérum, on doit noter qu'on a de façon constante, mais absolument latente, un processus hémolytique léger chez tous tuberculeux, puisque la sidérose splénique est constante chez eux.

L'anémie pernicieuse ne serait donc chez les tuberculeux, ni une coïncidence, ni une complication, mais l'exagération énorme et devenue évidente d'un état hémolytique qui, de façon rudimentaire

et latente, existerait dans toute tuberculose, se traduisant exclusivement par la sidérose splénique.

Vu:

Le Président de la Thèse,

M ROQUE.

Vu

Le Doyen,

HUGOUNENQ.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Lyon, le 22 Décembre 1913.

Pour le Recteur et par délégation :

Le Vice président du Conseil de l'Université

L. JOSSERAND

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD, FOIX ET SALIN. — Les propriétés hémolytiques des extraits d'organes. In Presse médicale 12 Fév. 1913
- BÉNARD. — Recherches sur la fonction erythrolytique de la rate. — Thèse Paris 1913.
- L. BERNARD ET A. CAIN. — La recherche des hémolysines dans le sérum des tuberculeux.
In Société d'Etudes scientifiques sur la Tuberculose Analyse in Presse Médicale, 20 Décembre 1913.
- J. CHALIER ET L. CHARLET. — Etat de la résistance globulaire chez l'animal normal et splénectomisé, in Journal de Physiologie et de Pathologie générale. Septembre 1911.
- P. COURMONT ET A. DUFOUT. — Sur l'anémie pernicieuse tuberculeuse. — In gazette des Hopitaux. 28 Février 1912.
- DIEBALLA. — In Zeitschrift für Klinische Medizin. 1910. — XVI.
- DUFOUT ET GATÉ. — Le bacille de Koch a-t'il un pouvoir hémolytique ?
In Société de Biologie, 24 Février 1912.
- NOEL FIESSINGER. — La forme anémique de la granulie. in Archives des maladies du Cœur, du sang et des vaisseaux. — Septembre 1913.
- GILBERT, CHABROL ET BÉNARD. — Série de notes à la Société de Biologie. 1911 et 1912.
- LABBÉ ET AGASSE-LAFONT. — Anémie pernicieuse et tuberculeuse. In Société médicale des Hopitaux de Paris, 19 Juin 1908.
- LANDOUZY, GOUGEROT ET SALIN. — Bacillo-tuberculose hémolysante. Anémie grave et subictère par fragilité globulaire chez un phtisique pulmonaire.

In presse médicale, 12 Octobre 1910.

LAPICQUE. L.

(a) Dosage du fer (Th. Fac. Sciences Paris 1897)

(b) Compte-rendus. Soc. Biologie 1897 p. 64.

MACAIGNE ET PASTEUR-VALLERY-RADOT. — Anémie et hémolysine chez un Tuberculeux.

In gazette des Hopitaux, 22 Juin 1911.

NOLF. — Les hémolysines au point de vue expérimental. Congrès de médecine, Lyon 1911.

PATER ET RIVET. — In tribune médicale 22 Avril 1905.

RAUBITSCHKE. — Zur Kenntniss des alcoolischen Bactérienbénolysine.

Centralblatt für Bakteriologie, 18 Avril 1908 p. 508

RIBADEAU-DUMAS ET POISOT. — in. Presse Méd. 18 Mai 1907

RIBAUDI ET ALPHONSO. — Annales de l'Institut Marigliano. 1906, p. 342.

ROMANELLI. — Le modificazioni degli elementi morfologici della crasi sanguina nella tubercolosi sperimentale. In Gazzetta degli opedali 1907.

POQUE, CHALIER ET NOVÉ-JOSSERAND. — Hémolyse sidérogène. Quatre mémoires in Journal de Physiologie et de Pathologie générale. Mars et Mai 1913.

L. TIXIER. — Anémie grave du type pernicieux chez un tuberculeux. In. Revue de la Tuberculose 1909.

VEYRASSAT. — Thèse Lyon 1909.

WEIL, GARDÈRE ET DUFOUT. — In. Presse médicale. 6 Novembre 1912.

WIDAL, ABRAMI ET BRULÉ. — Société de Biologie 1912.



